

Mémoire

présenté par

Monsieur FONTBONNE Jean-Marc

et
soutenu
le 18 décembre 2012
en vue de l'obtention de l'

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

**Contrôle faisceau
en
radiothérapie & hadronthérapie**

JURY :

Monsieur J. Colin, Professeur, ENSICAEN, Caen, France
Monsieur P. François, Physicien Médical (HDR), Institut Curie, Paris, France
Monsieur J-L. Habrand, Professeur, Centre François Baclesse, Caen, France
Monsieur J. Hérault, Physicien Médical (HDR), Centre François Lacassagne, Nice, France
Monsieur P. Lanièce, Directeur de Recherches CNRS, IMNC, Orsay, France
Monsieur A. Mueller, Directeur Scientifique Adjoint, IN2P3, Paris, France

**Contrôle faisceau
en
radiothérapie & hadronthérapie**

Jean-Marc Fontbonne

Habilitation à Diriger des Recherches

JURY :

Monsieur J. Colin, Professeur, ENSICAEN, Caen, France

Monsieur P. François, Physicien Médical (HDR), Institut Curie, Paris, France (rapporteur)

Monsieur J-L. Habrand, Professeur, Centre François Baclesse, Caen, France

Monsieur J. Hérault, Physicien Médical (HDR), Centre François Lacassagne, Nice, France (rapporteur)

Monsieur P. Lanièce, Directeur de Recherches CNRS, IMNC, Orsay, France (rapporteur)

Monsieur A. Mueller, Directeur Scientifique Adjoint, IN2P3, Paris, France

Contenu

| | |
|---|----|
| Introduction | 7 |
| Quelques éléments de radiothérapie externe | 9 |
| I- Un peu de (radio)biologie pour physiciens | 10 |
| I.1- Les bases rationnelles de la radiothérapie..... | 11 |
| I.1.a- Pourquoi utiliser des rayonnements ionisants ? | 11 |
| I.1.b- Quelle dose administrer ? | 11 |
| I.1.c- Le traitement en pratique | 12 |
| I.1.d- Conclusion | 12 |
| I.2- Les outils du radiothérapeute | 13 |
| I.2.a- Courbes de survie cellulaire | 13 |
| I.2.b- Fractionnement & étalement | 14 |
| I.2.c- Contrôle local & complications..... | 16 |
| II- Traitement sous faisceaux de photons ou d'électrons | 19 |
| II.1- Physique & dosimétrie | 19 |
| II.1.a- Physique | 19 |
| II.1.b- Une relation dose vs fluence et TEL & ses conséquences..... | 21 |
| II.1- Radiobiologie | 22 |
| II.2- Machines & Faisceaux | 23 |
| II.3- Planification & rendements | 24 |
| II.3.a- Un peu de planification inverse..... | 24 |
| II.3.b- Quelques rendements photons dans une situation simple | 25 |
| II.3.c- Structure temporelle | 28 |
| III- Traitement sous faisceaux de protons | 29 |
| III.1- Physique & Dosimétrie | 30 |
| III.1.a- Physique | 30 |
| III.1.b- Fluence & traces..... | 31 |
| III.2- Radiobiologie | 32 |
| III.3- Machines et faisceaux | 32 |

| | |
|--|----|
| III.3.a- Traitement par faisceaux diffusés | 32 |
| III.3.b- Traitement par faisceaux balayés | 33 |
| III.4- Planification | 34 |
| III.4.a- Production d'un pic de Bragg étalé, approche simplifiée | 34 |
| III.4.b- Planification d'un volume complet/ faisceaux balayés..... | 35 |
| III.4.c- Quelques rendements de dose | 36 |
| III.5- Structure temporelle | 38 |
| IV- Traitement sous faisceaux d'ions carbonés..... | 39 |
| IV.1- Physique..... | 40 |
| IV.1.a- Freinage..... | 40 |
| IV.1.b- Fragmentation | 41 |
| IV.1.c- Fluence & traces..... | 42 |
| IV.2- Radiobiologie des faisceaux à fort TEL..... | 43 |
| IV.2.a- EBR, vous avez dit EBR ?..... | 44 |
| IV.2.b- Formalisme d'irradiation en champ mixte de particules | 45 |
| IV.3- Machines & faisceaux..... | 47 |
| IV.4- Planification | 49 |
| IV.4.a- Asservissement en survie cellulaire | 50 |
| IV.4.b- Quelques rendements d'ions carbonés | 51 |
| IV.4.c- EBR, vous avez dit EBR ? - suite..... | 52 |
| V- Conclusions | 53 |
| V.1- Machines & faisceaux | 53 |
| V.2- EBR, vous avez dit EBR ? – fin | 55 |
| V.3- Radiobiologie et clinique | 56 |
| Contributions en radiothérapie externe | 57 |
| I- Quelques éléments de dosimétrie | 58 |
| I.1- Définition de la dose absorbée..... | 58 |
| I.2- Définitions pratiques de la dose absorbée..... | 59 |
| I.3- La mesure de dose dans son approche « classique » | 61 |
| I.3.a- La théorie des cavités..... | 61 |
| I.3.b- Fantômes..... | 62 |
| I.3.c- Equivalence au sens du détecteur..... | 62 |
| II- DosiPoint..... | 64 |
| II.1- Dosimétrie à base de scintillateurs | 64 |
| II.1.a- Scintillation & fibres optiques | 64 |

| | |
|--|-----|
| II.1.b- Rayonnement Čerenkov | 67 |
| II.1.c- Méthode de mesure | 68 |
| II.2- Quelques résultats | 71 |
| II.2.a- Calibration | 71 |
| II.2.b- Photons | 73 |
| II.2.c- Electrons | 74 |
| II.3- Conclusions | 75 |
| III- Dosimap | 76 |
| III.1- Généralités | 77 |
| III.1.a- Configurations du DosiMap | 77 |
| III.1.b- Fantômes | 77 |
| III.1.c- Optique | 78 |
| III.1.d- Capteur CCD | 80 |
| III.2- Méthode de mesure | 81 |
| III.2.a- Déconvolution dose vs Čerenkov | 81 |
| III.2.b- Flot de calcul du DosiMap | 84 |
| III.2.c- Calibration | 84 |
| III.3- Résultats | 86 |
| III.3.a- Insensibilité au rayonnement Čerenkov | 87 |
| III.3.b- Rendements photons & électrons | 89 |
| III.3.c- Incertitude sur la dose | 90 |
| III.4- Conclusions | 91 |
| Contrôle faisceau pour l'hadronthérapie & la radiobiologie | 93 |
| I- IC2/3-PBS | 94 |
| I.1- Le design d'IC2/3-PBS | 95 |
| I.1.a- Cahier des charges | 95 |
| I.1.b- Description de l'étude | 96 |
| I.2- Analyse des performances | 99 |
| I.2.a- Saturation | 100 |
| I.2.b- Linéarité | 101 |
| I.2.c- Uniformité de réponse | 102 |
| I.2.d- Localisation | 104 |
| I.3- Conclusions | 105 |
| II- Dosion/IBIS | 106 |
| II.1- Anatomie d'un IBIS | 107 |

| | |
|---|-----|
| II.1.a- Irradiation sur la ligne D1 | 107 |
| II.1.b- Les idées testées avec IBIS | 108 |
| II.1.c- Le squelette d'IBIS | 109 |
| II.1.d- La calibration d'IBIS..... | 110 |
| II.2- Radiographie du faisceau de GANIL | 113 |
| II.2.a- Quelques détails sur l'intensité faisceau..... | 113 |
| II.2.b- Conséquences | 114 |
| II.2.c- Une tentative d'asservissement | 115 |
| II.3- Conclusions | 117 |
| Conclusions & perspectives | 119 |
| I- Faisceaux & contrôle | 119 |
| I.1- Faisceaux primaires | 119 |
| I.2- Rendement profondeur | 120 |
| I.3- Collimation passive ou virtuelle | 120 |
| I.4- Recette | 121 |
| I.5- Dosimétrie patient..... | 121 |
| II- Dosimétrie | 122 |
| II.1- L'escalade du débit de dose..... | 122 |
| II.2- Les non-linéarités d'un détecteur | 122 |
| II.3- Fourre-tout..... | 123 |
| III- Interactions physique/radiobiologie/clinique | 124 |
| Annexe I : Modélisation de faisceaux d'hadrons | 126 |
| I- Modélisation d'un faisceau de protons | 126 |
| I.1- Relation TEL vs parcours résiduel : | 126 |
| I.2- Intégration du straggling longitudinal :..... | 126 |
| I.3- Evaluation du straggling longitudinal :..... | 127 |
| I.4- Evaluation de la fluence :..... | 127 |
| I.5- Evaluation de l'écart-type transverse :..... | 127 |
| I.6- Evaluation du straggling transverse des protons :..... | 127 |
| II- Modélisation d'un faisceau d'ions carbone..... | 128 |
| II.1- Rendements dans l'eau hors fragmentation..... | 128 |
| II.2- Fragmentation du carbone | 129 |
| II.3- Fluence des ions secondaires..... | 130 |
| II.4- TEL des fragments | 131 |
| II.5- Spectre de fluence en TEL des secondaires..... | 132 |

| | |
|---|-----|
| II.6- Expression du rendement de dose en profondeur | 133 |
| Annexe II : Flot de calcul du DosiMap | 134 |
| I- Elimination des impacts..... | 134 |
| II- Démodulation/redressement | 135 |
| III- Correction du redressement..... | 137 |
| IV- Filtrage passe-bas..... | 138 |
| V- Correction spatiale de l'image..... | 139 |
| VI- Application de la calibration..... | 140 |
| Annexe III : Une petite analyse du faisceau de GANIL..... | 141 |
| I- L'équation de la machine..... | 141 |
| II- Un peu de poésie | 144 |
| III- Un peu de poésie-suite | 145 |
| Bibliographie | 148 |

Introduction

Je suis entré au LPC-Caen en 1994 pour y faire une thèse dont le sujet consistait à développer une tête instrumentale pour l'ostéodensitométrie. J'ai eu la chance d'être dirigé, lors de ce travail (et plus tard) par deux grands physiciens nucléaires, Bernard Tamain et Christian Lebrun. Un physicien, tout particulièrement un expérimentateur, a nécessairement besoin, pour accompagner sa recherche, de détecteurs, chaînes d'électroniques, systèmes d'acquisition les plus pointus et les plus performants possibles. L'homme qui cristallisait, à lui seul la connaissance nécessaire à la matérialisation des chaînes d'instrumentation était alors Pierre Morin, ingénieur discret, rigoureux et serviable. Si les deux premiers m'ont enseigné le dynamisme, la rigueur et l'opiniâtreté, ce dernier m'a livré la curiosité et surtout, très subtilement, toutes les armes nécessaires aux développements instrumentaux qui sont décrits dans ce manuscrit. Je n'ai jamais détruit autant de matériel couteux qu'à cette époque, mais il faut croire que mes trois mentors ne m'en tinrent pas rigueur¹ puisque j'ai été embauché en tant qu'ingénieur de recherche en 1996, mettant un terme à ma (première) thèse pour laquelle l'idée que j'explorais venait tout juste de sortir sur le commerce...

Au cours de ces années, j'ai conçu et coordonné la construction d'une bonne partie des développements instrumentaux du LPC-Caen, mettant en œuvre détecteurs gazeux divers et variés, scintillateurs ou détecteurs solides. J'ai également participé au réglage de nombreuses expériences dans lesquelles s'exprimait l'ingéniosité de mes collègues physiciens, dont les objectifs scientifiques imposaient l'utilisation de techniques de mesure extrêmement originales telles que les « télescopes », les méthodes de discrimination et d'identification de particules, par exemple.

Si ma place d'ingénieur de recherche me conduisit à être au service des équipes de physique du laboratoire, il me manquait un objectif personnel qui me laissât une totale latitude quant au choix des moyens à mettre en œuvre pour y parvenir. Bernard Tamain m'a offert cette possibilité en me proposant de travailler à la conception d'un dosimètre pour la radiothérapie vers 1998. Ce travail a été à l'origine de l'émergence du groupe « Applications Médicales » que j'ai fondé en 2002 avec mon quatrième mentor, Jean Colin. Je n'exprimerai jamais assez la reconnaissance que j'ai envers les quatre personnes que je viens de citer, mais, ce sont bien elles qui ont permis - à travers leurs conseils et leur bienveillance - l'existence des travaux qui sont présentés dans ce document. L'intitulé même du groupe, « applications médicales », présuppose le sujet du texte. Il est évidemment très large en regard de mon propos. Je ne décrirai ici que quelques contributions à la « métrologie de rayonnements ionisants », dont l'application est bien entendu le domaine de la santé, plutôt sur le plan du traitement.

¹ Le maître mot a toujours été, « il n'y a que ceux qui ne font rien qui ne cassent rien ! »

Faire une présentation exhaustive et temporelle de ces travaux – qui ne couvrent approximativement que la moitié de mes activités au sein du LPC-Caen – serait aussi inintéressant qu'anecdotique.

De fait, j'essaierai, dans un premier temps, de présenter une vision synthétique de la radiothérapie externe sous quelques-unes de ses diverses modalités (photons, protons et ions carbone). Ce chapitre sera l'occasion d'examiner attentivement les aspects particuliers de ces différentes techniques de traitement afin de comprendre comment les technologies déployées imposent le développement de nouveaux moyens de contrôle, de mesures physiques et de radiobiologie plus fines.

Les chapitres suivants, plus techniques, seront l'occasion de revenir sur les développements que j'ai dirigés et qui illustrent les points fondamentaux mentionnés en première partie.

Nous y aborderons, en premier lieu, la dosimétrie photons et électrons en radiothérapie externe. Ce sujet est à l'origine de la fondation du groupe «Applications Médicales » du LPC-Caen.

Avec l'émergence du projet Archade (développement d'un centre de recherche en hadronthérapie par ions carbone), le groupe s'est également orienté vers les techniques de contrôle faisceau d'hadrons. Je présenterai donc les travaux que j'ai conduits dans ce domaine.

Enfin, j'explorerai les perspectives importantes qui peuvent être envisagée autour du projet Archade.

Quelques éléments de radiothérapie externe

Le contexte de la radiothérapie externe a beaucoup évolué ces vingt dernières années. Les faisceaux de photons X sont utilisés avec des collimateurs et compensateurs fixes dans les années 80. On leur adjoint des collimateurs multilames pour développer la radiothérapie par modulation d'intensité (RTMI) dans les années 1990-2000. La tentation était alors forte de multiplier les incidences (typiquement moins de sept en RTMI) afin d'augmenter le contraste entre la dose administrée à la tumeur et la dose absorbée par les tissus sains. C'est la société Accuray qui a développé cette idée en plaçant un « petit » générateur X 4MV, équipé d'un simple collimateur multilames binaire (ouvert/fermé) sur un arceau de scanner, donnant naissance à ce qui est aujourd'hui appelé la tomothérapie. Une fois toutes les incidences coplanaires atteintes, il restait à explorer les incidences non-coplanaires. C'est la même compagnie qui a cette fois-ci placé son générateur X, équipé d'un unique collimateur, sur un bras robotisé (du type de ceux qui sont utilisés pour peindre les voitures sur les chaînes de montage) pour créer le CyberKnife vers 2005.

Parallèlement à ces activités, orientées principalement sur la mise en forme des faisceaux d'X, l'usage d'autres particules a également gagné en maturité. Bien que moins développée, à cause du coût important des machines, l'hadronthérapie (ici au sens large, comprenant neutrons, protons ou autres ions) s'est rationalisée. L'utilisation des neutrons est progressivement abandonnée (balistique aussi peu favorable que les photons et effets biologiques mal maîtrisés). Les machines protons occupent de plus en plus de place car le bénéfice pour le patient est évident, (balistique très supérieure à celle des photons et effets biologiques identiques), même si les preuves médicales de niveau 1 (essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables) ne sont pas encore acquises pour de nombreuses indications [Suit-2008]. Enfin, l'intense activité de recherche sur l'usage d'autres types d'ions semble converger vers le développement de machines carbone permettant de combiner l'excellente balistique des ions, des effets biologiques potentiellement supérieurs dans le volume tumoral et une fragmentation « raisonnable » des projectiles incidents.

En résumé, la radiothérapie externe à base de rayons X dispose maintenant de machines perfectionnées, capables de couvrir l'intégralité des incidences utiles à chaque traitement. Ses bases biologiques sont bien consolidées par son siècle d'existence. La protonthérapie est, quant à elle, en plein essor. La nature même des particules incidentes lui confère fondamentalement une balistique très favorable et des possibilités de conformation au volume tumoral extrêmement avantageuses. Enfin, sa biologie très proche de celle des photons (par conséquence, bien comprise), en fait très certainement une modalité de traitement incontournable à l'avenir. A tous ces égards, la carbonothérapie, ou plus généralement, la thérapie par ions légers, semble fondamentalement en retard. Utilisant des machines lourdes et complexes, assise sur une radiobiologie encore hésitante, elle nécessite encore de nombreuses années de recherche [Goitein-2010]. Ceci étant, les résultats cliniques, extrêmement

positifs, obtenus principalement par les équipes japonaises et allemandes ([Schlampp-2011]) montrent clairement que c'est la modalité de traitement qui dispose du plus gros potentiel d'optimisation, surtout pour des indications complexes au pronostic très sombre en photons ou protons.

Quelle que soit la modalité de traitement, les moyens de contrôle alloués au radiophysicien sont systématiquement en retrait par rapport aux besoins exprimés. Pour reprendre une métaphore classique mais parfaitement adéquate, l'arme est toujours en avance sur le bouclier. C'est autour de ces moyens de mesure et de contrôle –les boucliers– que s'est employée mon activité de recherche. Si ce document expose quelques moyens de contrôle des faisceaux développés dans le domaine du traitement, les cahiers des charges de ces équipements découlent de nombreuses disciplines (radiobiologie, techniques d'accélérateurs, physique nucléaire, métrologie, ...) et il serait dommage d'entrer au cœur du sujet sans prendre la peine de comprendre les liens unissant toutes ces activités.

L'analyse des différentes modalités de traitement, souvent simplifiée mais observée à la lumière des nombreuses disciplines mises en œuvre, va nous permettre de dégager les caractéristiques fondamentales des équipements nécessaires au contrôle faisceau. Le moyen le plus puissant pour pénétrer au cœur de la problématique me semble être de l'aborder à travers le système de planification (plus communément appelé TPS pour *Treatment Planning System*). Ce logiciel contient l'intégralité des connaissances physiques relatives au faisceau de l'utilisateur (simulations, recettes d'accélérateur,...) ; l'utilisateur lui confie les informations de radiobiologie indispensable (dose minimale à la tumeur, dose maximale aux tissus sains) ; il réalise, in fine, une optimisation sous contrainte permettant de calculer les cartes de fluences incidentes et d'atteindre ainsi les objectifs biologiques fixés. Ces cartes sont envoyées à l'accélérateur et seront utilisées telles quelles pour irradier le patient. Elles fournissent donc des informations absolues sur le déroulement du traitement. Ce sont ces cartes dont il faut contrôler le bon déversement au moyen, par exemple, des équipements qui seront développés plus tard dans le document. Le système est alors bouclé, ce qui permet de limiter l'impact des erreurs systématiques.

L'écriture ou l'analyse d'un TPS (même rudimentaire comme ceux qui servent à illustrer ce paragraphe) est très riche d'enseignements car elle permet de comprendre les incidences profondes de chaque choix technologique, comme nous aurons l'occasion de le constater. De nombreux paramètres seront donnés, dans ce premier chapitre, à titre purement qualitatif et il ne faut pas leur accorder une précision supérieure à 10 ou 20%. Par contre, ces paramètres nous permettront de mettre en évidence les différences fondamentales entre les diverses modalités de traitement. Ces différences généralement d'un ou plusieurs ordres de grandeurs en magnitude sont précisément les points sur lesquels je souhaite attirer l'attention. Il est bien entendu que les autres chapitres seront beaucoup plus rigoureux sur les grandeurs fondamentales mesurées par les détecteurs qui y sont décrits.

I- Un peu de (radio)biologie pour physiciens

Ce paragraphe est avant tout destiné à donner quelques bases fondamentales de radiothérapie externe. La première partie sera consacrée à la réponse « simple » aux trois questions élémentaires qui se posent concernant l'utilisation de rayonnements ionisants en radiothérapie. Nous formaliserons ces connaissances dans la seconde partie en développant quelques modèles indispensables à la compréhension actuelle d'un traitement par ions carbone [Tubiana-2008].

I.1- Les bases rationnelles de la radiothérapie

I.1.a- Pourquoi utiliser des rayonnements ionisants ?

La première question qui vient à l'esprit concernant la radiothérapie externe en général est la suivante : *Pourquoi utiliser des rayonnements ionisants pour traiter une tumeur ?* La réponse à cette question est somme toute triviale. Les rayonnements ionisants produisent des lésions cellulaires, certaines létales d'emblée (une cible touchée conduit systématiquement à la mort de la cellule), d'autres endommageant suffisamment la cellule pour que celle-ci s'engage dans des cycles de réparation plus ou moins fructueux suivant leur environnement (oxygénation, stade du cycle cellulaire, irradiation des cellules adjacentes, débit de rayonnements...) – on parle alors de lésions sublétales –.

La conséquence *mathématique* des lésions létales d'emblée est que, la population de cellules survivantes, suite à une irradiation, décroît exponentiellement avec la quantité de rayonnements, ou plus précisément, la dose physique qui s'exprime en Gray (Gy, $1\text{Gy} = 1\text{J.kg}^{-1}$).

Les conséquences *mathématiques* des lésions sublétales sont un peu plus subtiles. Plusieurs lésions sublétales simultanées peuvent conduire à la mort de la cellule. Là encore la mathématique est relativement simple et conduit à une survie dont la décroissance est globalement liée au carré de la dose, avec une dépendance directe aux paramètres d'influence qui ont déjà été cités. Il faut noter ici que la « cible » des lésions sublétales n'est pas nécessairement la même que celle des lésions létales d'emblée (très certainement l'ADN, mais probablement d'autres compartiments de la cellule).

En définitive, lorsqu'on administre une dose de rayonnement donnée à une lignée cellulaire et qu'on étudie sa mortalité, on mesure ce que les radiobiologistes nomment la radiosensibilité intrinsèque qui est matérialisée par des courbes de survie cellulaire (survie versus dose pour une lignée donnée dans des conditions données). A dose donnée, il est souhaitable que la lignée tumorale présente une survie plus faible que les cellules saines, mais cela n'est pas toujours le cas.

I.1.b- Quelle dose administrer ?

Une fois « compris » le mécanisme d'inactivation cellulaire des rayonnements ionisants, la question qui vient immédiatement à l'esprit est la suivante : *Quelle dose de rayonnement faut-il envoyer pour éliminer la tumeur ?* En pratique, une tumeur est majoritairement constituée de cellules quiescentes (au repos) en hypoxie (mal oxygénées car le volume tumoral est très compressé et donc mal irrigué) au patrimoine génétique extrêmement variable. Elle contient également des cellules aux capacités clonogènes avérées (capables de se multiplier spontanément) qui sont réellement problématiques. Ce sont toutes ces cellules-souches clonogènes qu'il faut éliminer pour parvenir à un contrôle local du volume tumoral. Celles-ci représentent une fraction variable, souvent mal connue (de 0,01 à 1%), de la population cellulaire du volume tumoral. On considère en radiothérapie curative, qu'il faut parvenir à la stérilisation complète du volume tumoral pour garantir le contrôle local.

Cette stérilisation dépend de nombreux paramètres. Nous avons déjà cité la dose de rayonnements, l'oxygénation, la fraction de cellules souches tumorales. La stérilisation du volume complet dépend bien entendu de la taille du volume. Ainsi, si on considère que 1cm^3 de tissus tumoraux comprend approximativement 10^9 cellules dont, par exemple 1% sont clonogènes, il y a

approximativement $0,65 \cdot 10^9$ cellules clonogènes dans une tumeur sphérique de diamètre 5cm. Parvenir à de tels niveaux de stérilisation nécessite des doses de plusieurs dizaines de Gy qui seraient préjudiciables aux tissus sains si elles étaient administrées en une fois.

I.1.c- Le traitement en pratique

Nous parvenons donc à la dernière question de cette introduction : *Comment faut-il envoyer ces rayonnements pour parvenir à stériliser le volume tumoral, tout en épargnant au maximum les tissus sains ?* Cette question doit être analysée sous plusieurs angles.

La dimension spatiale est la plus simple à appréhender. Elle consiste en premier lieu à éviter de faire passer les faisceaux par les tissus sains les plus radiosensibles, lorsque cela est possible ! Ensuite, comme nous le verrons plus loin, le choix approprié des particules incidentes (basiquement particules chargées versus photons) est d'une aide certaine pour parvenir à gérer efficacement la planification. On utilise alors l'avantage balistique de telle ou telle particule.

La dimension temporelle est beaucoup moins triviale. Nous avons, pour le moment, fait abstraction des aspects temporels du traitement en examinant simplement la radiosensibilité intrinsèque d'une lignée cellulaire.

Une fois administrée une dose D_0 donnée, les cellules simplement endommagées vont mettre en place des mécanismes de réparation (typiquement en quelques heures) qui leur font « oublier » les dommages subis. La conséquence est que l'administration de la même dose le lendemain (par exemple) produira une survie cellulaire qui est le carré de la survie pour la dose D_0 initiale. Si la dose $2xD_0$ avait été administrée en une seule fois, la survie aurait été bien moindre.

En définitive, les tissus sains ayant généralement des mécanismes de réparation plus efficaces que les tissus tumoraux, on a souvent intérêt à administrer le traitement en petites fractions plutôt qu'en une seule fois.

I.1.d- Conclusion

Nous pouvons déjà tirer deux conclusions simples et de bon sens.

- En premier lieu, plus la dose à la tumeur est importante, plus la stérilisation sera efficace et les chances de guérison élevées. Ceci étant, c'est TOUT le volume tumoral qui doit recevoir une dose élevée. Si une fraction de ce volume se trouve systématiquement « sous dosée », il est presque certain que l'objectif initial ne sera pas atteint et conduira à un échec de contrôle local (nous verrons plus loin que c'est un des risques encouru avec les particules chargées).
- En second lieu, chaque type de tissus possède des doses limites au-delà desquelles il va produire à coup sûr des réactions précoces et tardives plus ou moins invalidantes. C'est donc finalement la résistance des tissus sains aux rayonnements ionisants qui va limiter la dose maximale qu'il est possible d'envoyer à la tumeur. Nous verrons plus tard que le choix des particules ou de la modalité de traitement permettent de diminuer singulièrement la dose absorbée par les tissus sains, ceci au prix d'un volume sain irradié plus important. C'est d'ailleurs sur cet aspect qu'ont principalement porté les innovations discutées en introduction.

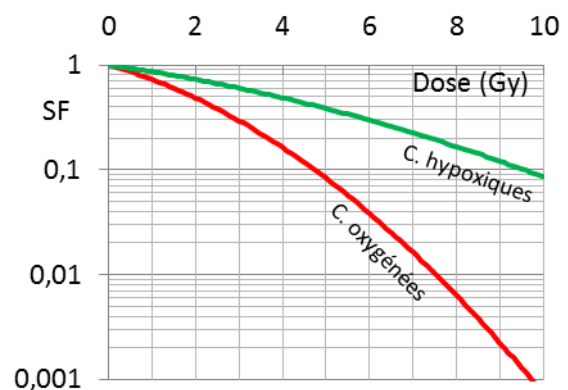
I.2- Les outils du radiothérapeute

Une introduction aux moyens de contrôle en radiothérapie externe utilisant des photons ou électrons pourrait presque se contenter de la discussion que nous venons de présenter. Ceci étant, les nouvelles modalités de traitement que présentent les faisceaux de protons et plus encore les faisceaux d'ions carbone nécessitent d'entrer un peu plus dans les détails de la radiobiologie. Réduire la radiobiologie à l'obtention (dans de bonnes conditions) de courbes de survie cellulaire est faire affront au travail quotidien des radiobiologistes, mais c'est une approche efficace du problème que nous traitons. Nous verrons en effet que, si les courbes de survie servaient essentiellement à ajuster les traitements photons à la marge (légères modifications du fractionnement et de l'étalement), elles doivent par contre entrer au cœur du système de planification pour les ions carbone.

I.2.a- Courbes de survie cellulaire

Les courbes de survie cellulaire nous renseignent sur le nombre de cellules viables après une irradiation. Elles sont obtenues expérimentalement en plaçant les cellules sur le plan d'un flacon dans des conditions initiales définies (densité surfacique, phase du cycle cellulaire, oxygénation, température, milieu de culture, ...), en les irradiant à différentes doses (de 0 à 10Gy par exemple), en les décollant et les laissant croître à faible densité surfacique pendant quelques jours, puis en comptant le nombre de colonies comportant typiquement plus de 50 cellules (garantissant que la cellule irradiée a bien survécu). La comparaison de ce nombre à un échantillon témoin (non irradié) permet de mesurer la fraction de cellules survivante (SF, *surviving fraction*).

Cette technique est extrêmement complexe car elle fait intervenir de nombreux paramètres modifiant fondamentalement l'effet que l'on souhaite mesurer. La Fig. 1.1 [Malaise-1986] illustre par exemple l'incidence de l'oxygénation sur la survie cellulaire. Par ailleurs, l'environnement direct des cellules (une boîte de culture et un milieu nourricier) est fort éloigné de la réalité, *in vivo*, d'un patient. Il semblerait néanmoins que, si les conditions expérimentales sont maîtrisées, donc au minimum, répétables, on puisse alors faire confiance aux variations relatives observées en modifiant l'un ou l'autre des paramètres d'entrée (dose, oxygénation, particule, ...), toutes autres conditions étant égales par ailleurs [Fertil-1981].



[Fig 1.1] Courbes de survie *in vitro* de cellules de carcinome épidermoïde en situation de normoxie (en rouge) ou d'hypoxie (en vert) sous faisceau de photons de haute énergie.

Dans ces conditions, les courbes de survie cellulaire présentent généralement toutes approximativement la même forme qui a déjà été explicitée dans ses grandes lignes. Cette forme est, rappelons-le, une conséquence *mathématique* des effets des rayonnements sur une cible, et dont les

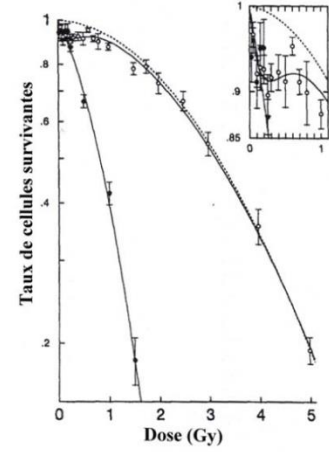
effets sont, ou bien une létalité d'emblée, ou bien suite à de multiples lésions sublétales. La *modélisation* la plus simple qui puisse être faite de ces courbes correspond au modèle linéaire-quadratique (modèle LQ) qui exprime la survie cellulaire pour une dose D donnée à travers deux paramètres α et β :

$$SF = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2) \quad (1.1)$$

Il n'y a pas d'information fondamentale, du point de vue de la radiobiologie, à chercher dans la forme générale de la relation Eq.1.1 (si ce n'est la surface de cible, sans identification possible, encore que l'on puisse qualifier cet exercice de physique balistique). Les effets de radiobiologie se situent plutôt dans les écarts de ce modèle aux données expérimentales.

La meilleure illustration de ce fait vient des résultats de Lambin [Lambin-1993] (Fig. I.2) qui montrent, pour la lignée HT29 (cellules tumorales humaines radorésistantes), un épaulement pour les doses faibles qui ne peut avoir d'explication simple.

Compte tenu de l'importance que prennent ces courbes en hadronthérapie, certains auteurs ont développé des modèles très sophistiqués, basés essentiellement sur quelques données géométriques simples des cellules et une physique souvent approfondie (voir par exemple [Krämer-2006], [Kase-2008], [Wang-2006]). Pour ma part, j'utiliserai largement, par la suite, le modèle LQ pour ce qu'il est à la base, à savoir une modélisation simple et efficace à laquelle il ne faut pas apporter plus de valeur que sa simple capacité à exprimer la survie cellulaire pour une dose donnée, dans des conditions données.



[Fig 1.2] Courbe de survie avec épaulement à l'origine

I.2.b- Fractionnement & étalement

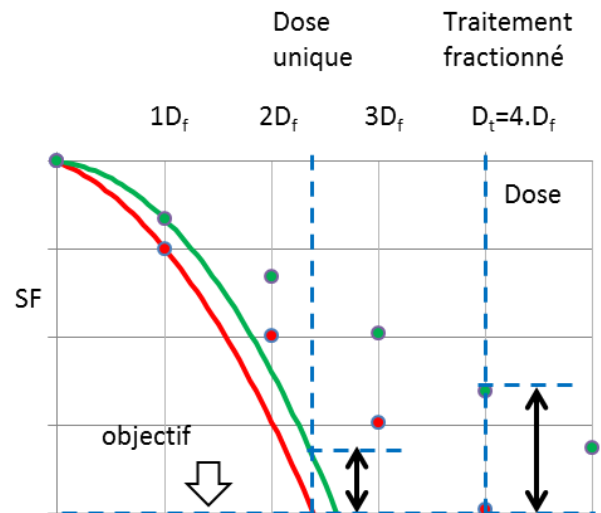
En pratique, comme nous l'avons mentionné en introduction, les courbes de survie cellulaire sont d'une utilité très limitée. Rappelons que le niveau de stérilisation nécessaire à la destruction d'une tumeur se situe à une survie inférieure à 10^{-9} . Cette survie est, en premier lieu, très en dessous de ce qui est expérimentalement accessible pour une dose unique, et en second lieu, probablement inadmissible pour les tissus sains environnants.

Par contre, si un délai raisonnable est laissé entre deux administrations successives du traitement, les cellules endommagées retrouvent leurs capacités initiales et la courbe de survie résultante s'en trouve profondément modifiée. En pratique, il a été expérimentalement montré (au moins pour un faible nombre de fraction) que, si on observe un taux de survie cellulaire SF après une dose donnée D_f , alors, la survie après N administrations de la dose D_f vaut SF_N :

$$SF_N = SF^N \quad (1.2)$$

Nous parlons ici du fractionnement qui consiste à amplifier la différence qui existe entre deux courbes de survie, tout simplement en laissant un peu de temps aux cellules faiblement lésées pour se réparer. L'exemple de la figure 1.3 illustre parfaitement cet effet différentiel.

A dose égale dans les tissus sains et le volume tumoral, le fractionnement n'a d'intérêt que si la courbe de survie des tissus sains se trouve au-dessus de celle de la lignée cancéreuse. En pratique, c'est rarement le cas puisque la zone tumorale est généralement dans une situation hypoxique qui confère aux cellules cancéreuses une radiorésistance accrue (cf. [Fig. 1.1]). Ceci étant, la multiplication des incidences de tir couplée à la balistique des particules incidentes permet souvent de réduire singulièrement la dose aux tissus sains avoisinants. De fait, on accroît ainsi naturellement le taux de survie dans les zones à faible dose et le fractionnement retrouve tout son intérêt.



[Fig 1.3] Le fractionnement amplifie la différence de survie qui existe entre deux tissus différents pour un objectif donné sur l'une des courbes (ici la courbe rouge)

L'un des nombreux aspects que ne saurait traduire la courbe de survie est le comportement global du volume irradié au cours du temps. Ces aspects sont pris en compte dans le terme d'étalement qui quantifie la durée du traitement. Il faut bien entendu distinguer les tissus sains du volume tumoral.

Dans les tissus sains, les lésions cellulaires vont produire des réactions inflammatoires responsables de réactions précoces. Par ailleurs, la déplétion cellulaire consécutive aux irradiations répétées peut conduire à des réactions tardives (qui peuvent apparaître plusieurs mois ou années après le traitement) si on ne laisse pas assez de temps aux tissus pour se réparer. Ces simples considérations suggèrent d'étaler au maximum le traitement.

Dans le volume tumoral, les cellules souches clonogènes non lésées continuent à proliférer à un rythme quantifié par leur temps de doublement (typiquement quelques mois mais parfois de l'ordre de quelques semaines). Pour présenter un quelconque intérêt, l'irradiation doit bien entendu détruire plus de cellules clonogènes que le nombre de descendants qu'elles vont générer entre deux fractions. Parallèlement à cela, la destruction des cellules du volume tumoral libère parfois de l'espace ce qui permet sa réoxygénation au moins partielle, augmentant la radiosensibilité. On le voit ici, le premier phénomène plaide en faveur d'une réduction de l'étalement alors que le second irait plutôt dans le sens de son augmentation.

De toute évidence, l'étalement est un paramètre complexe. La seule conclusion claire est que son augmentation favorise les tissus à renouvellement rapide, mais induit un risque supplémentaire sur les tumeurs, parfois à prolifération rapide elles aussi.

Enfin, il est important de mentionner ici un fait qui est généralement négligé. La courbe de survie cellulaire est censée représenter le comportement des cellules clonogènes sur la durée d'une

fraction (sinon elle ne sert à rien). Il s'agit donc de la durée d'irradiation suivie du temps de récupération jusqu'à la prochaine fraction. Il semble donc opportun d'utiliser, pour les produire, des faisceaux cliniques dont les débits et modes d'application seront ceux utilisés sur les patients. C'est une problématique qui peut, par exemple, se poser sur l'usage du CyberKnife (typ. durée d'une fraction de l'ordre de 45 minutes pour une ou plusieurs centaines d'incidences de tir) par rapport aux machines conventionnelles (typ. irradiations de quelques fois une minute suivant deux à sept incidences). Nous verrons plus loin que cette question est encore exacerbée par l'usage de particules chargées (protons ou autres ions) en faisceaux balayés.

Toutes ces considérations, ajustées par une pratique maintenant centenaire, ont permis de définir un traitement « standard », dont on sait rétrospectivement qu'il respecte bien le critère de stérilisation du volume tumoral, tout en préservant les tissus sains. Il est également basé sur des considérations économiques (les équipes ne travaillent pas le week-end) et pratiques (il n'est pas raisonnable de passer un patient toutes les six heures sous l'accélérateur, même si cela améliorerait, dans certains cas, les résultats potentiels du traitement). Ce traitement standard consiste à réaliser des fractions de 2Gy, 1 fois par jour, cinq jours par semaine, cela pendant 6 semaines, soit une dose totale de 60Gy. L'étalement est ajusté pour prendre en compte le volume tumoral. Bien entendu, d'autres types de programmation peuvent être proposés à partir de ce standard.

I.2.c- Contrôle local & complications

Le grand succès des courbes de survie cellulaire réside dans leur aptitude à expliquer rationnellement des résultats expérimentaux mesurables sur les patients traités en radiothérapie. Leur caractère essentiellement relatif ne permet pas de définir les doses absolues permettant, par exemple de parvenir à la stérilisation d'un tissu ou à l'apparition d'un effet secondaire donné. Inversement, la connaissance, a posteriori, sur de grands nombres de patients, des courbes de contrôle local ou de complication permet d'estimer les paramètres initiaux des modèles qui auraient conduits à ces résultats et donc de déterminer les valeurs cliniques des coefficients α et β [Schlampp-2011].

Le traitement peut être jugé en analysant les deux aspects distincts que sont le taux de stérilisation et les effets secondaires induits par l'irradiation sur les tissus sains.

- *Probabilité de contrôle tumoral (TCP, Tumor Control Probability)*

Une définition simple (simpliste ?) du succès de guérison d'un cancer consiste à dire qu'à la fin du traitement, aucune cellule clonogène n'a survécu. Si le volume tumoral contient, en moyenne n cellules clonogènes, la distribution de Poisson permet de conclure que la probabilité qu'il y en ait exactement zéro est $\exp(-n)$. C'est donc la probabilité de contrôle tumoral [Kulik-2002].

Ainsi, si le volume tumoral V , de densité cellulaire ρ_c , contient une fraction η de cellules clonogènes dont la survie, pour une fraction est déterminée par les paramètres α et β , alors, pour N fractions, dans une approche simple consistant à mesurer le nombre de cellules clonogènes à travers la loi de Poisson, la TCP vaut :

$$TCP = \exp\left(-\eta \cdot V \cdot \rho_c \cdot \exp\left((-\alpha \cdot d - \beta \cdot d^2) \cdot N\right)\right) \quad (1.3)$$

V volume tumoral en cm^3

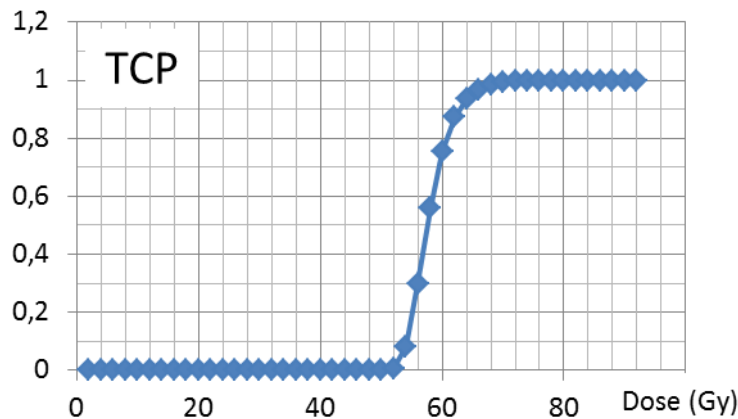
ρ_c densité de cellules du volume cible en cm^{-3}

η fraction de cellules clonogènes dans le volume tumoral

N nombre de fractions

d dose par fraction

La relation Eq. 1.3, qui est un modèle très simple convertissant la signification statistique de la survie cellulaire en probabilité de stérilisation, se matérialise sous la forme de la courbe de TCP représentée sur la Fig. 1.4. Il faudrait, sur l'exemple évalué ici, 30 fractions pour parvenir à une probabilité de stérilisation de 75% pour un individu. Si l'on souhaite augmenter la probabilité de stérilisation pour passer, par exemple à 95%, il faut ajouter 3 fractions, ce qui donne 66Gy au volume tumoral. Au-delà, le gain n'est plus sensible. Par contre, en deçà, si l'on enlève quelques fractions, la décroissance de la probabilité de contrôle tumoral est très rapide ! On notera que la marge entre un traitement réussi et un échec de contrôle local est inférieure à une dizaine de pourcents de la dose totale.



[Fig 1.4] exemple de TCP $\rho_c \cdot V = 8.10^9$; $\eta = 0,1\%$; $N = 30$, $\alpha = 0,273$; $\beta = 0,045$; $d = 2\text{Gy}$, N variable

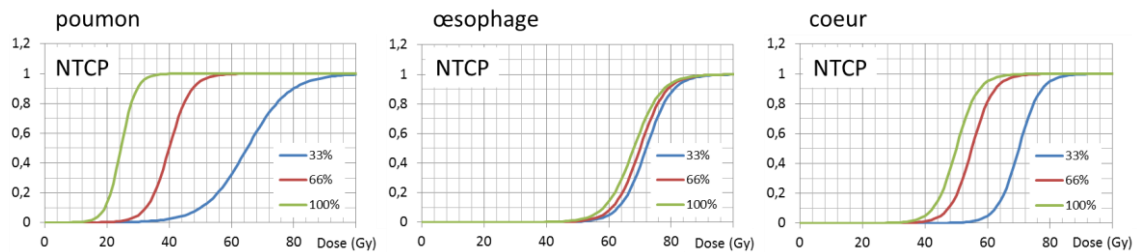
Dans la pratique, ce type de courbes, obtenues de façon clinique, présente une pente moins prononcée, suite à la variabilité entre individus. Elles présentent une forme qui est généralement proche de la fonction sigmoïde.

- *Probabilité de complications des tissus normaux (NTCP, normal tissue complication probability)*

La probabilité de complication des tissus sains est beaucoup plus complexe sur de nombreux aspects. Elle dépend de la nature des tissus et de leur organisation. Certains tissus sont organisés de

façon parallèle (la destruction d'une partie d'entre eux n'a que peu de conséquences sur la fonction) d'autres, de façon sérielle (la destruction d'une fraction de ces tissus compromet leur fonction générale de façon abrupte) et plus généralement, les tissus sains présentent des organisations complexes qui sont des combinaisons de ces deux modèles très simplifiés. Emami et al [Emami-1991] ont tenté de représenter cette complexité à travers la probabilité de complications des tissus sains, mesurée à travers la probabilité d'induction d'effets secondaires à 50% (fort heureusement rarement mesurée) et 5% (expérimentalement plus « facile » à atteindre). Ajustés par une fonction sigmoïde, pour une fraction donnée du volume irradié (un tiers, deux tiers et la totalité), ces résultats (dont certains sont illustrés Fig. 1.5) servent de base de connaissance aux radiothérapeutes et définissent les enveloppes qu'il ne faut pas dépasser sur un traitement particulier.

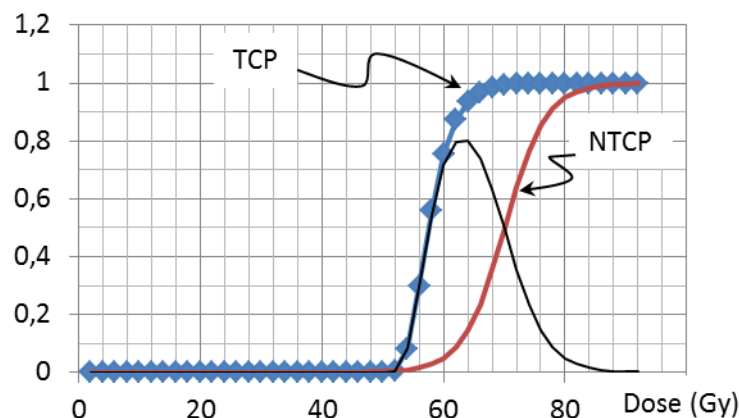
Aux deux extrêmes, indépendamment de la dose totale, on trouve le poumon dont l'organisation très parallèle permet de supporter le non fonctionnement d'une partie ; l'œsophage qui, s'il est définitivement détruit sur une section, compromet son fonctionnement général, et les autres organes qui se placent entre ces deux comportements.



[Fig 1.5] NTCP de différents organes pour une irradiation de 33%, 66% ou 100% de leur volume respectif

- *Un choix complexe...*

Au final, compte tenu de la courbe de TCP et des NTCP des tissus irradiés par le faisceau incident, le radiothérapeute en vient à définir la dose optimale qui, dans son expression la plus simple consiste à trouver le point maximisant la probabilité de guérison en limitant les effets indésirables (courbe en trait plein noir Fig. 1.6 = $TCP \times (1 - NTCP)$) puis il ajuste ce résultat en fonction de l'état général du patient [Karger-2006].



[Fig 1.6] un cas concret du choix que doit opérer un radiothérapeute. Au point de dose optimal (64Gy), la probabilité de guérison n'est « que » de 80%...

Bien entendu, plus la transition de la courbe TCP se trouve éloignée de celle du NTCP, plus les latitudes sont importantes et autorisent des probabilités de guérison élevées. Dans la situation exposée ci-dessus, elle se situe à 80% pour 32 fractions. On peut augmenter le nombre de fractions et augmenter la probabilité de stérilisation de la tumeur, mais cela se fait au détriment de la probabilité de complications sur les tissus sains...

Ces considérations biologiques et cliniques exposées, il est à présent possible de s'intéresser plus précisément à l'aspect technologique du traitement. Nous allons donc examiner les différentes modalités (photons, électrons, protons et hadrons) en mettant en évidence leurs fonctions, certes, mais surtout leurs différences.

II- Traitement sous faisceaux de photons ou d'électrons

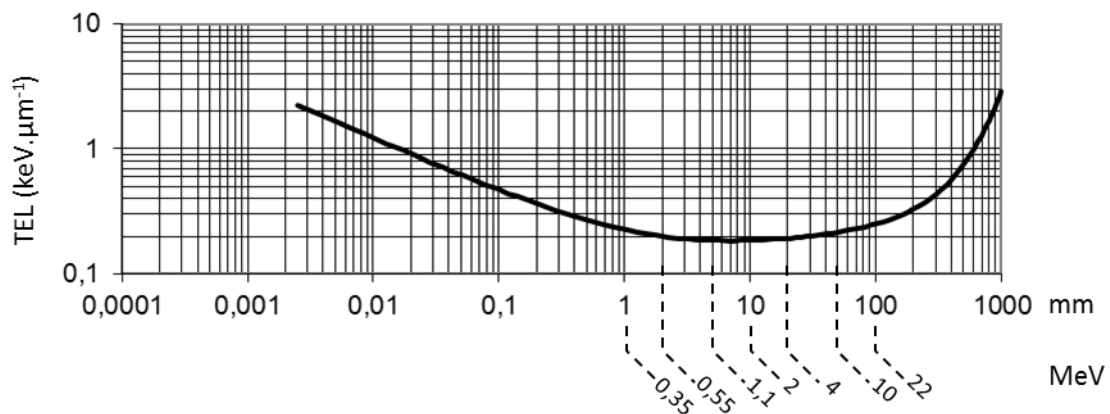
Ce chapitre rassemble à la fois les traitements sous faisceaux de photons (essentiellement X de haute énergie) et sous faisceaux d'électrons (plus rarement utilisés). Si la nature des particules est bien entendu radicalement différente, il n'en reste pas moins que les photons, lors de leur interaction, vont mettre en mouvement des électrons. Ce sont ces derniers qui sont, in fine, responsables de la dose absorbée dans les tissus traversés.

II.1- Physique & dosimétrie

II.1.a- Physique

• Faisceaux d'électrons

Les faisceaux d'électrons délivrés par un accélérateur linéaire sont bien entendu monoénergétiques. Ils sont produits par la machine à une énergie s'échelonnant typiquement de quelques MeV à une vingtaine de MeV suivant les besoins. La Fig. 1.7 illustre le transfert d'énergie linéique (TEL) des électrons, dans l'eau, en fonction de leur parcours et de leur énergie.

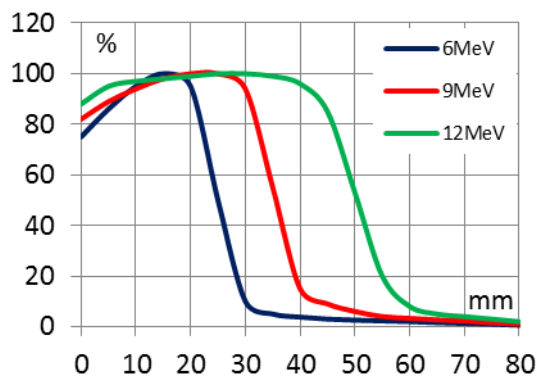


[Fig 1.7] Transfert d'énergie linéique des électrons dans l'eau en fonction de leur parcours résiduel

En tant que particules chargées, ils perdent continuellement leur énergie cinétique lors de la pénétration dans le milieu. Cela signifie que, s'ils parviennent approximativement à l'énergie d'accélération à l'entrée du patient, celle-ci diminue au fur et à mesure que les particules s'enfoncent dans les tissus pour enfin produire un spectre très étendu dans la partie distale (la zone la plus profonde).

Ceci étant, les électrons restent des particules légères et par conséquent, ils sont facilement diffusés lors des interactions coulombiennes sur les cibles du milieu. Ainsi, leur rendement en profondeur, illustré Fig 1.8, est généralement approximativement constant au début de leur pénétration dans la matière, et décroît ensuite avec la diminution de fluence liée au straggling² angulaire.

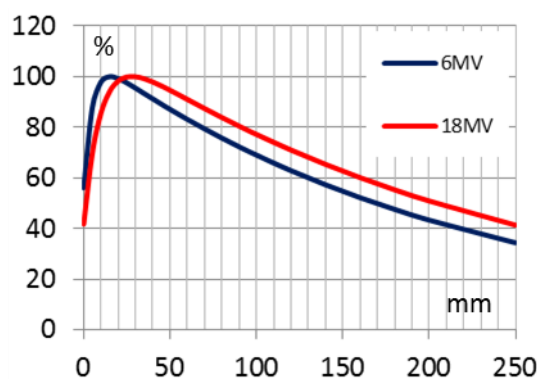
Par ailleurs, le ralentissement du faisceau incident produit, au sein du patient, un rayonnement de freinage, constitué de photons X, qui contribue à la dose en profondeur à hauteur de quelques pourcents, au-delà de l'arrêt des électrons primaires.



[Fig 1.8] rendement en profondeur de faisceaux d'électrons de 6, 9 et 12 MeV

• Faisceaux de photons

Les faisceaux de photons sont produits par rayonnement de freinage des électrons incidents sur une cible de Z élevé, rayonnement qui est ensuite atténué (cône d'équilibrage) pour produire un rendement uniforme sur la plus grande surface possible. On ne peut donc pas définir, à proprement parler, l'énergie des photons. Celle-ci s'étend de zéro à l'énergie d'accélération et présente un maximum de fluence au tiers ou au quart de cette dernière. Pour bien distinguer les photons X ou γ provenant de sources radioactives (comme le cobalt) et présentant des spectres de raies, des photons X produits par rayonnement de freinage au moyen d'un accélérateur, par conséquent de spectre étendu, la convention veut qu'on quantifie ces derniers par la « tension d'accélération » qui a permis de les produire. On parlera donc de photons de 15 MV pour qualifier les rayons X provenant d'un accélérateur dont le faisceau primaire d'électrons est réglé à 15 MeV.



[Fig 1.9] rendement en profondeur de faisceaux de photons X 6 MV et 18 MV

Lorsque les photons incidents parviennent au patient, ils interagissent de façon aléatoire, aussi bien suivant la profondeur que suivant la modalité d'interaction (principalement effet Compton et matérialisation compte tenu des énergies mises en jeu). Leur rendement (Fig. 1.9) est donc caractérisé par une décroissance globalement exponentielle de la

² Le terme de straggling représente, en physique nucléaire les différents types de diffusion d'une particule chargée affectant son énergie, sa trajectoire, etc.

dose avec la profondeur (diminution du nombre de photons incidents), mais précédée d'une zone d'équilibre électronique dont l'extension croît avec l'énergie.

En définitive, au moins pour les générateurs X de haute énergie (typ. >4MV), l'énergie des électrons mis en mouvement (et participant activement à la dose) est très variable, mais on peut quasiment considérer que la grande majorité d'entre eux se trouve au minimum d'ionisation avec des TELs de l'ordre de 0,2 à 0,4 keV.μm⁻¹. Il s'agit donc là, en termes de radiobiologie, d'une situation très proche d'une irradiation directe par faisceau d'électrons.

II.1.b- Une relation dose vs fluence et TEL & ses conséquences

La dose est, pour le moment, restée une notion abstraite dont nous avons simplement affirmé qu'elle s'exprimait en Gy... En fait, cette grandeur est rigoureusement définie par l'ICRU [ICRU-85] comme étant le rapport de l'énergie moyenne *de* transférée à un volume élémentaire, à la masse *dm* de ce volume.

$$D = \frac{de}{dm} \quad (1.4)$$

D en Gy
de en J
dm en kg

Cette définition est rarement utilisable sous cette forme. On peut l'exprimer différemment dans le cas de faisceaux de particules chargées mono énergétiques présentant toutes le même TEL, en incidence normale, sur un volume parallélépipédique :

$$D = 1,6 \cdot 10^{-7} \cdot \Phi \cdot \frac{TEL}{\rho} \quad (1.5)$$

D en Gy
Φ, la fluence particulaire en mm⁻²
TEL, le transfert d'énergie linéique des particules chargées en MeV.mm⁻¹ ou keV.μm⁻¹
ρ, la masse volumique du volume cible en g.cm⁻³

Si on prend le cas d'électrons de haute énergie, tous de TEL égal à 0,2keV.μm⁻¹, tirés dans l'eau, une dose de 2Gy nécessite une fluence de 62,5.10⁶ mm⁻² particules incidentes.

Un volume élémentaire dont chaque arrête fait 1μm, est donc traversé par environ 62 électrons incidents, espacés d'approximativement de 130nm.

Compte tenu du fait qu'il faut, à une particule chargée, dépenser en moyenne 35eV dans l'eau pour produire une ionisation, chaque électron ionise en moyenne 5,7 fois le long de sa trajectoire, soit une distance moyenne entre ionisations de l'ordre de 170nm.

On remarque que la distance entre traces d'une part, et la distance entre ionisations dans une trace d'autre part, sont deux nombres relativement proches.

En pratique, il s'agit là d'une approche moyenne qui n'est pas rigoureusement représentative des aspects microscopiques des interactions rayonnements matière. Elle ne permet pas, par exemple, d'expliquer simplement le nombre élevé de lésions létales d'emblée au sein d'une cellule. Pour cela, il faudrait disposer d'une analyse microscopique de la trace qui dépasse le cadre de ce document. A titre de comparaison, par contre, ces chiffres prendront un relief particulier lorsque nous les évaluerons pour les protons et les hadrons.

II.1- Radiobiologie

La radiobiologie sous faisceau de photons a été abordée ci-dessus. Un point mérite néanmoins un examen dépassant les grandes généralités déjà évoquées : l'incidence de la tension d'accélération lors d'irradiation sous faisceaux d'X. Cet aspect est bien intégré dans la radiobiologie et permet d'explorer quelques-unes des caractéristiques qui devront être pris en compte en faisceaux de protons ou d'hadrons.

Les praticiens et les radiobiologistes se sont rapidement aperçus qu'il y avait de légères différences entre les faisceaux d'X produits par des générateurs à « faible » tension d'accélération, en dessous de 200kV et les sources ou accélérateurs haute énergie, au-delà de 1MV. Les effets biologiques (stérilisation ou effets secondaires donnés), à probabilité d'induction donnée, apparaissent pour des doses légèrement plus faibles à basse énergie relativement à la référence que constitue le cobalt, ou plus généralement les générateurs à haute énergie.

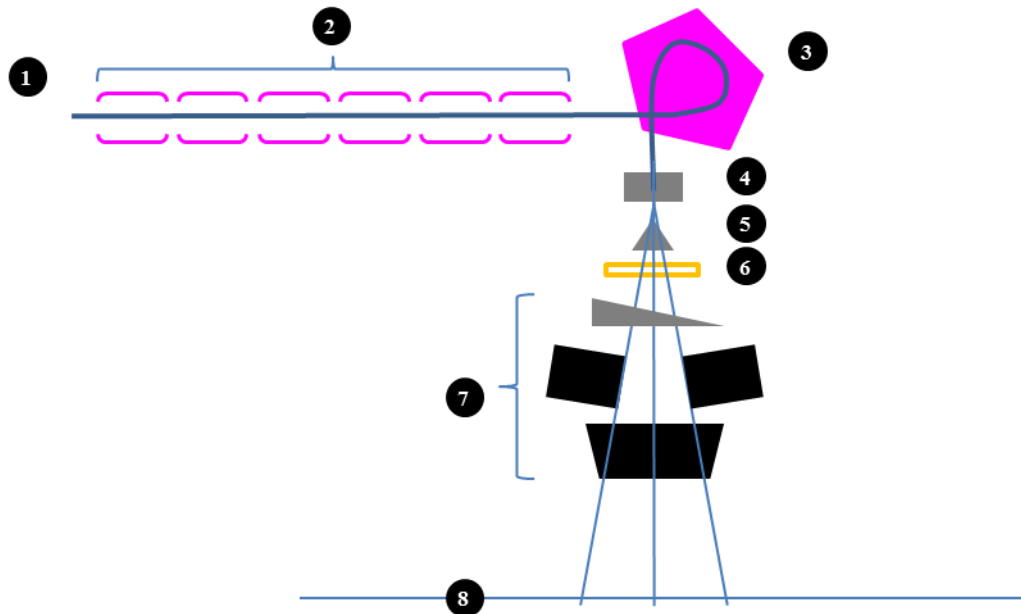
Cette constatation expérimentale a rapidement été traduite en recommandation consistant à appliquer un « sous-dosage » de l'ordre de 1,1 pour les traitements à basse énergie par rapport aux références à haute énergie. Ce coefficient porte le nom d'efficacité biologique relative, ou encore EBR. Il correspond donc au rapport de la dose de rayonnements de référence D_{ref} (haute énergie, cobalt par exemple) à la dose administrée par des rayonnements de qualité autre, D_Q :

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_Q} \quad (1.6)$$

L'interprétation physique se conçoit aisément. Un générateur X de 100kV (par exemple), génère des photons dont le spectre s'étend certes jusqu'à 100keV, mais est maximal aux alentours de 30keV à 60keV (suivant la filtration). Ces photons interagissent dans l'eau pour moitié par effet Compton et par effet photoélectrique, mettant tous deux en mouvement des électrons d'énergie encore inférieure. Ces électrons ont un parcours inférieur à une vingtaine de micromètres et un TEL supérieur à $1\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (voir Fig. 1.7), cinq fois supérieur aux électrons de haute énergie (au minimum d'ionisation). Il est donc naturel qu'ils produisent des dégâts plus localisés et probablement plus difficiles à réparer.

II.2- Machines & Faisceaux

Les machines actuelles (à quelques détails près discutés plus loin pour la tomothérapie et le CyberKnife) sont constituées sur le même modèle (illustré Fig. 1.10) comprenant :



[Fig 1.10] équipements d'une générateur à rayons X pour la radiothérapie externe

1. une source d'électrons
2. un accélérateur linéaire constitué de cavités alimentées en quinconce par une source radiofréquence. L'intérieur de chaque cavité constitue un espace de glissement dans lequel les électrons se propagent à vitesse constante. Ils sont accélérés entre chaque cavité pourvu qu'ils parviennent à ce point quand le champ est maximum et est dirigé de droite à gauche (sur le dessin). Ils parviennent à la fin de section d'accélération avec une énergie très bien définie ajustable par l'utilisateur (typ. de 4 à 20MeV). La section d'accélération est d'autant plus longue que la machine est conçue pour produire des électrons de haute énergie.
3. Le faisceau d'électrons subit alors une rotation de 270°, ce choix permettant d'assurer le maximum de compacité.
4. Il parvient, pour un traitement X, sur un convertisseur (matériau de Z élevé) dans lequel les électrons vont produire des photons X par rayonnement de freinage. Leur distribution est piquée vers l'avant et globalement gaussienne, ce qui ne conviendrait pas pour un traitement. (Pour un traitement sous faisceau d'électrons, le convertisseur est remplacé par un diffuseur qui a pour objet de produire un faisceau d'électrons élargi de distribution de dose uniforme sur le patient)
5. On intercale ensuite sur le parcours des rayons X un cône égalisateur calculé pour qu'à l'énergie d'accélération donnée, le rendement de dose produit soit uniforme sur la plus grande surface possible.
6. Les photons traversent la chambre moniteur dont le rôle est de garantir la dose administrée au patient ainsi que le bon centrage du faisceau incident.

7. Le faisceau est ensuite mis en forme latéralement par deux jeux de collimateurs primaires (un pour chaque axe), ainsi que par le collimateur individuel (adapté au patient) ou par un collimateur multilames (permettant de mieux conformer le traitement) et éventuellement par un compensateur ou un filtre en coin (corrigeant l'inclinaison des lignes isodose).
8. Le patient est positionné pour que la tumeur se trouve à l'isocentre de la machine qui se situe généralement à un mètre du point source où sont produits les rayons X.

En tomothérapie, le système complexe de cône d'équilibrage, collimateurs et compensateurs disparaît au profit d'un collimateur linéique (quelques dizaines de lames) binaire (laissant passer ou non le faisceau). C'est la rotation et la translation continue de la machine, couplées à la modulation produite par le collimateur binaire, qui permettent de produire des doses de forme très complexes parfaitement adaptées au volume à traiter.

Le cyberknife est, au moins sur ces aspects, encore plus simple. Le faisceau d'X est fortement collimaté pour former un pinceau de quelques millimètres d'écart type et la dose administrée est simplement commandée par l'allumage et l'extinction de la source. L'accélérateur (typ. 4-6MeV) est monté sur un bras robotisé à six degrés de liberté qui permet d'irradier la tumeur suivant quelques centaines de directions différentes. Cette stratégie se traduit par un contraste de dose entre tumeur et tissus sains irradiés inégalable, ceci au détriment d'un volume sain irradié nécessairement plus important qu'avec toute autre technique.

II.3- Planification & rendements

II.3.a- Un peu de planification inverse

La planification sous faisceau d'X est de loin la technique la moins complexe (du point de vue informatique) des modalités que nous aborderons par la suite (protons et surtout ions carbone). Il existe de nombreuses méthodes permettant d'obtenir une dose uniforme sur un volume défini à partir d'irradiation sur différents ports d'entrée.

Les méthodes les plus efficaces, qui sont à la base de la radiothérapie par modulation d'intensité, consistent en premier lieu à simuler/mesurer les fins pinceaux élémentaires que peut distribuer l'accélérateur. On dispose alors d'une base de faisceaux.

Il faut ensuite définir le volume cible (volume cible primaire), l'étendre sur toutes les directions (volume cible étendu) pour diminuer la sensibilité du traitement au positionnement et aux mouvements d'organes et enfin définir les ports d'entrée des faisceaux utilisés. Cette définition est la première arme du praticien pour protéger les tissus sains (en évitant de tirer à travers lorsque c'est possible).

Le logiciel de planification prend ensuite la main sur l'utilisateur. Il définit, au sein du volume cible à traiter, un certain nombre de points de contrôle pour lesquels il cherchera à obtenir une dose précisément définie. Il calcule la contribution de chaque faisceau élémentaire de chaque port d'entrée en chaque point de contrôle et prend en compte les rayonnements diffusés. Il passe ensuite à la phase

d'optimisation qui consiste à trouver la pondération des faisceaux permettant d'atteindre l'objectif de dose.

Le problème qui vient d'être décrit est de type linéaire et pourrait se résoudre simplement si un petit détail ne venait poser quelques difficultés. Les coefficients de pondération (dont la signification physique est le nombre de particules à envoyer par le faisceau) ne peuvent être négatifs. Il faut donc utiliser des méthodes d'optimisation linéaires, plus lourdes que la simple inversion matricielle strictement suffisante si les coefficients pouvaient prendre n'importe quelle valeur. La complexité algorithmique de ces méthodes est au mieux polynomiale.

Si nous limitons nos prétentions à cette inversion matricielle (qui est souvent suffisante, en pratique, pour les photons), traiter un volume sphérique de 25mm de rayon sur 1 port³ par une base de faisceaux espacés de 3mm en X et en Y, revient à résoudre un problème comprenant 218 équations. Une inversion matricielle simple par la méthode de Gauss-Jordan est de complexité $O(n^3)$, n étant le nombre d'inconnues. Par conséquent, la résolution de ce problème nécessitera un multiple de 10.10^6 opérations élémentaires.

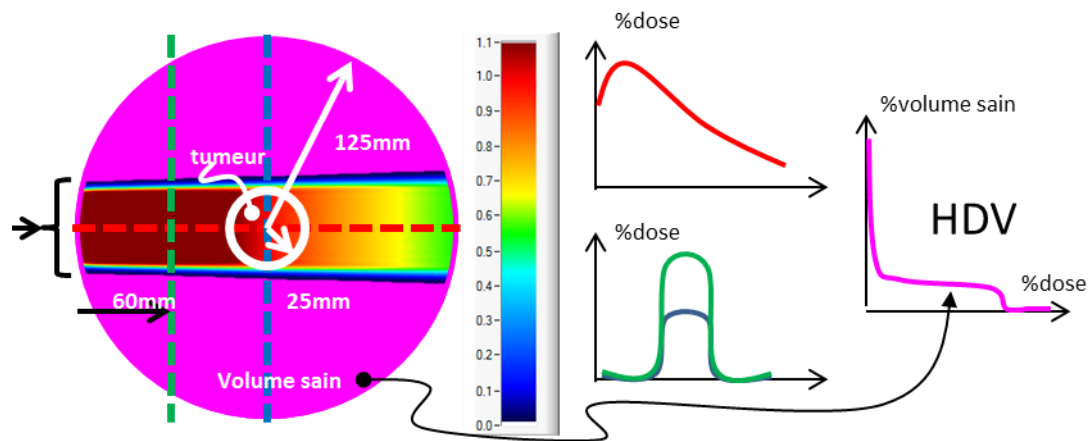
II.3.b- Quelques rendements photons dans une situation simple

A partir des considérations préalablement évoquée (bases de physique et de radiobiologie), disposant d'un système de planification inverse, il est possible d'élaborer des plans de traitement et de les comparer. Nous allons ici examiner les conséquences de l'irradiation d'un volume sphérique de rayon 25mm, sur lequel on souhaite déposer uniformément 2Gy (isodose 100%), situé dans un cylindre d'eau de rayon 125mm, comme illustré Fig. 1.11.

Les mêmes conventions seront utilisées pour toutes les cartes produites :

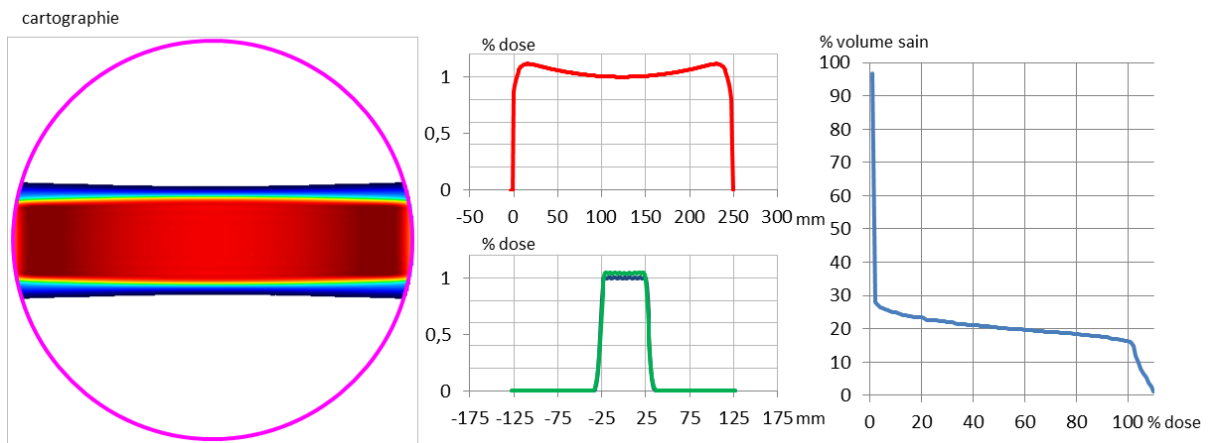
- Pour la cartographie de dose (à gauche), l'échelle de couleurs sera toujours la même (rouge = 100% de la dose, vert # 50%, bleu # 20%, blanc < 0,5%).
- Il y aura au centre, un rendement en profondeur sur l'axe pointillé rouge et deux coupes respectivement sur les axes en pointillé vert (60 mm après l'entrée) et bleu (au milieu du volume cible). Les abscisses sont en mm et les ordonnées représentent la dose relative.
- A droite, on trouvera l'histogramme dose-volume (en abscisses, la dose normalisée à la dose planifiée au volume tumoral, en ordonnées, la fraction du volume recevant une dose supérieure à la dose indiquée en abscisses) de l'intégralité du volume situé 5mm au-delà du volume cible étendu (le volume en magenta, la voie d'entrée et la voie de sortie).

³ On ne traite jamais sur un port unique en photons, mais cela peut servir de base pour la mesure de la complexité informatique pour les hadrons.



[Fig 1.11] cadre général de comparaison des techniques de traitement

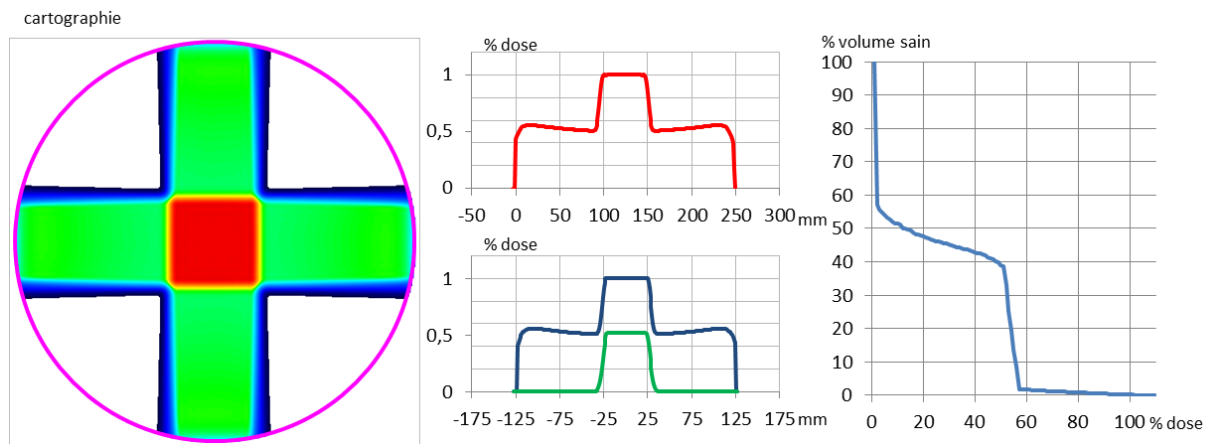
- Deux champs opposés



[Fig 1.12] deux champs opposés en X6MV

Compte tenu du rendement en profondeur des photons (Fig. 1.9), si on peut entrer dans le patient par un port, on peut aussi entrer par le port opposé. On produit alors un rendement uniforme sur le volume cible et on surdose d'une dizaine de pourcents les voies d'entrée et de sortie. Par contre, plus de 75% du volume sain est épargné et ne reçoit que des doses négligeables.

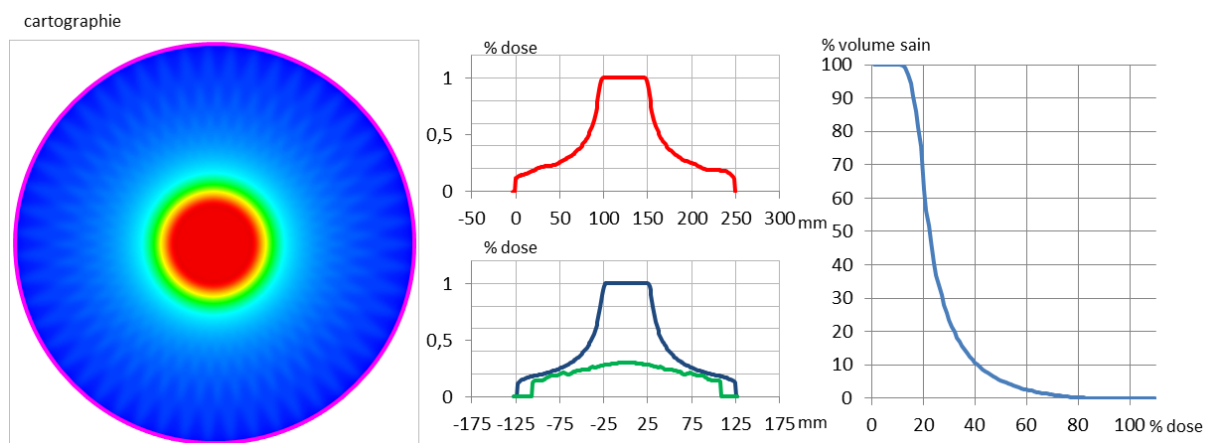
- *Quatre champs concourants*



[Fig 1.13] quatre champs concourants en X6MV

Cette situation est déjà beaucoup plus favorable aux tissus sains irradiés. Au prix d'un volume sain touché deux fois plus important, la dose absorbée est deux fois plus faible pour une même qualité de traitement.

- *Tomothérapie 51 incidences*



[Fig 1.14] tomothérapie en 51 incidences X6MV

La rotation quasi continue de la machine autour du volume cible permet d'atteindre un très haut degré de conformation au volume cible, tout en irradiant de façon minimale le volume sain avoisinant. Augmenter le nombre d'incidences n'a pas de réel avantage une fois qu'on a saturé toutes les directions d'entrée (tous les rendements se chevauchent transversalement).

En pratique, l'intérêt de la tomothérapie ne se situe pas exactement sur ce genre d'exercice. Un accélérateur « conventionnel » équipé d'un collimateur multilames permet d'obtenir d'aussi bons résultats avec cinq incidences. L'intérêt de la tomothérapie réside surtout dans son aptitude à NE PAS irradier certaines parties du volume sain, tout en conservant une conformation optimale sur le volume tumoral (ce qui aurait été plus complexe avec un nombre d'incidences réduit).

On remarquera que, pour ces exemples particuliers, tous les histogrammes dose-volume produits ont approximativement la même surface (de l'ordre de 2000%), ce qui signifie que le produit de volume sain par la dose qu'il reçoit est proche d'une constante fondamentale du problème et caractérise profondément l'usage de photons, plus que le nombre d'incidences. En définitive, le produit dose x volume est constant. Le choix du radiothérapeute se « résume » à savoir s'il veut diluer la dose sur un volume important ou s'il peut concentrer celle-ci sur un volume plus réduit, de façon à épargner certains tissus plus sensibles.

II.3.c- Structure temporelle

Les générateurs X actuels sont conçus pour produire des débits de dose moyens de l'ordre de 2Gy.min^{-1} à 20Gy.min^{-1} pour certaines machines. La raison en est bien simple : les faisceaux diffusés irradient l'intégralité du volume planifié simultanément et par conséquent, si on souhaite appliquer une fraction en quelques minutes, de tels débits sont suffisants pour envisager d'irradier, déplacer des collimateurs et déplacer la tête d'irradiation sur quelques positions pour un temps d'immobilisation raisonnable du patient.

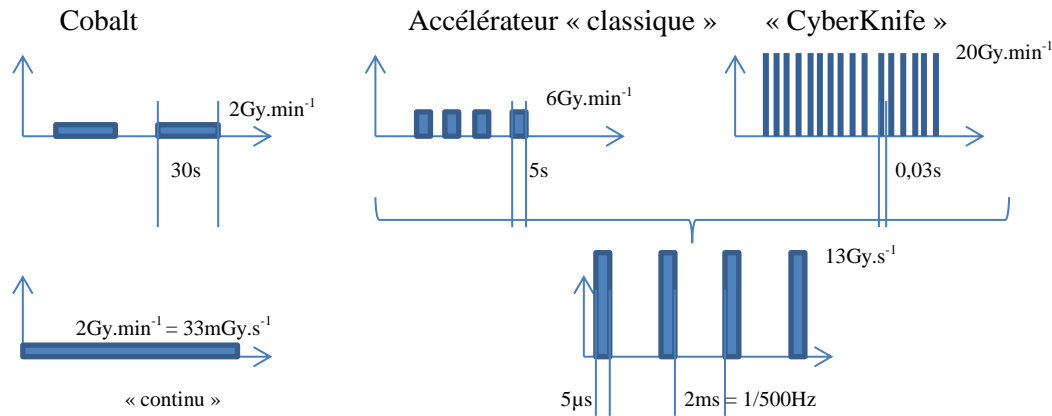
Il est utile de mentionner un point important. Quelle que soit cette structure temporelle, la variable clef du traitement est la dose. Par conséquent, si la planification impose des gradients de dose transverses, il faut trouver des mécanismes permettant d'atteindre cet objectif. Ils sont précisément au nombre de deux :

- Tout d'abord, on peut employer un compensateur qui atténue effectivement le faisceau en absorbant une partie des photons incidents. Si on veut irradier deux zones contiguës dans un rapport un demi, par exemple, il suffit d'intercaler un compensateur absorbant la moitié des photons devant la zone recevant la dose la plus faible. Le débit de dose est alors bien dans un rapport de deux à un sur les deux zones, pour un temps d'irradiation égal.
- On peut aussi utiliser les collimateurs (quels qu'ils soient) pour réaliser la même fonction. Il faut alors ouvrir le champ sur la totalité des deux zones, puis, à la moitié du temps de traitement planifié, fermer le collimateur devant la zone recevant la plus faible dose. Le débit de dose est donc le même sur les deux zones, mais cette fois-ci, c'est la durée d'irradiation qui a été modulée.

L'apparition, il y a quelques années, des collimateurs multilames tend à réduire l'usage de compensateurs complexes à réaliser, moins souples, et potentiellement sources d'erreurs de positionnement, au profit de la modulation temporelle produite par le mouvement des lames.

Au-delà de cette structure « macroscopique », la technique d'accélération des électrons primaires produit des structures temporellement plus fines pendant le traitement. Les faisceaux se retrouvent hachés et sont extraits pendant quelques microsecondes (typ. $5\mu\text{s}$) et éteints pendant plusieurs millisecondes. La fréquence de récurrence est variable d'une machine à l'autre et varie de 100Hz à quelques centaines de Hz. En regardant encore plus précisément, on trouverait une structure dans l'extraction de $5\mu\text{s}$ correspondant au temps de propagation des électrons dans la zone de dérive des tubes de l'accélérateur.

La figure 1.15 expose trois situations « classiques » correspondant à l'administration d'une dose de 2Gy avec un irradiateur au cobalt ($2\text{Gy}\cdot\text{min}^{-1}$, deux incidences), un accélérateur linéaire équipé de collimateurs multilames ($6\text{Gy}\cdot\text{min}^{-1}$, quatre incidences) et un cyberknife ($20\text{Gy}\cdot\text{min}^{-1}$, 200 incidences en 1 heure).



[Fig 1.15] structures temporelles dans un traitement X

Ces exemples (dont les valeurs numériques, données à titre indicatif, doivent être actualisées pour chaque type de machine) montrent clairement qu'il existe, pour une dose donnée, de multiples débits. Le débit de dose est donc une notion complexe car multiparamétrique. Il semble néanmoins qu'il n'ait pas d'incidences en radiothérapie à base de photons ou d'électron, ni sur le plan de la radiobiologie et donc du patient (nous reviendrons sur ce point particulier lors des conclusions), ni sur le plan des détecteurs qui supportent raisonnablement bien ces différences (dans le sens où leur mesure n'est pas affectée par le débit de dose).

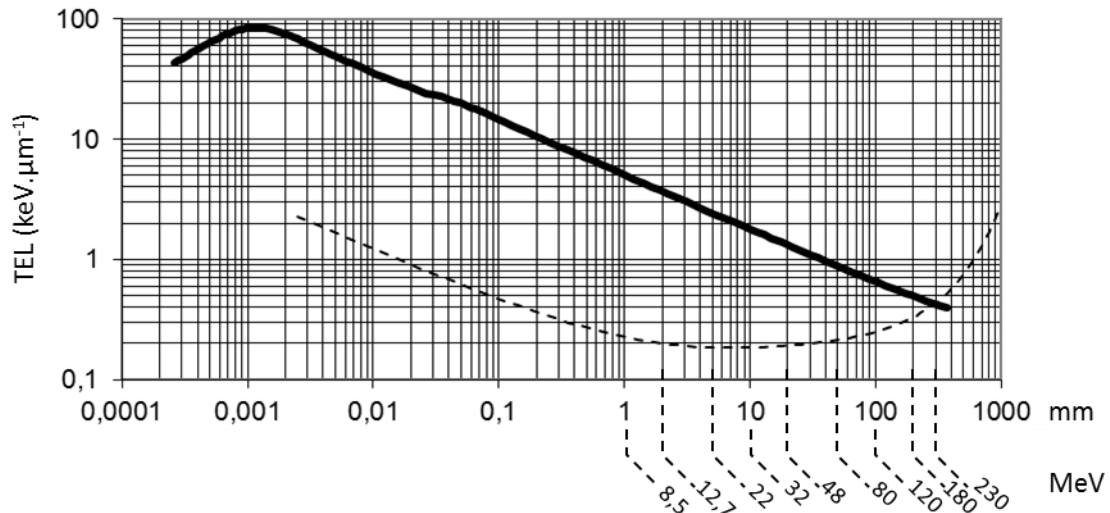
III- Traitement sous faisceaux de protons

Les protons ont rapidement été envisagés comme une technique alternative aux photons. Lorsque le choix des incidences est réduit à cause de la présence de nombreux organes à risque, ils permettent, grâce à une physique avantageuse, d'obtenir quand même des rendements de dose remarquables. Utilisés sous de multiples incidences, la cartographie de dose qu'ils produisent est là encore plus favorable qu'avec les photons. Enfin, leur radiobiologie proche de celle des photons, donc « bien connue », en fait une approche de choix pour de nombreux cas complexes.

III.1- Physique & Dosimétrie

III.1.a- Physique

Les protons sont des particules chargées. Ils sont donc progressivement freinés au fur et à mesure qu'ils pénètrent dans la matière. La courbe en trait épais, Fig 1.16, expose le transfert d'énergie linéique des protons dans l'eau en fonction du parcours résiduel et de l'énergie.



[Fig 1.16] transfert d'énergie linéique des protons en fonction de leur parcours résiduel
(en traits pointillés, le TEL des électrons pour mémoire)

Les protons sont deux mille fois plus lourds que les électrons. Par conséquent, ils sont moins sujets à la diffusion coulombienne sur les électrons du milieu qu'ils traversent et ils vont voyager tout droit dans le patient.

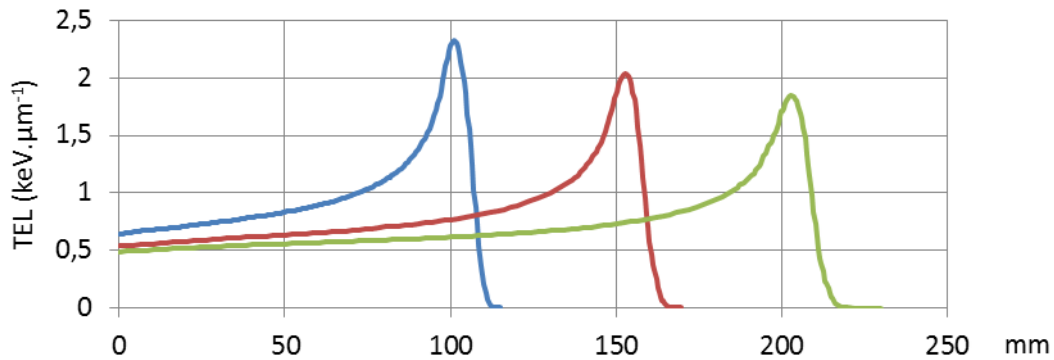
Ainsi, un proton de 230MeV entre dans un patient avec un TEL de $0,4 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, il ralentit continuellement pendant son trajet et son TEL augmente progressivement pour former le pic de Bragg, bien visible en fin de parcours, dans notre exemple, de l'ordre de 30cm.

Dans le même temps, une fraction des protons incidents subit des collisions sur les noyaux du milieu, ce qui a pour effet d'atténuer le faisceau primaire. La longueur d'atténuation⁴ d'un faisceau de protons de haute énergie est de l'ordre de 900mm et on perd approximativement 20% des protons incidents au bout de 20cm de parcours.

Par ailleurs, le straggling (angulaire et en énergie) élargit le pic de Bragg, à la fois longitudinalement et transversalement.

⁴ Longueur d'atténuation : distance au bout de laquelle 63% du faisceau incident a « disparu »

Toutes ces considérations permettent de comprendre assez finement les rendements dans l'eau de faisceaux fins de protons (écart type à l'entrée de 3mm), mesurés au moyen d'une chambre d'ionisation à pic de Bragg (de surface très supérieure au faisceau), au centre de protonthérapie d'Essen (Fig. 1.17). Il s'agit du produit *dose x surface*, exprimé ici en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (valable dans l'eau), dont la valeur correspond au produit du TEL moyen des protons en chaque point du rendement par l'atténuation du faisceau en ce point. Nous appellerons cette grandeur dépôt d'énergie linéique (DEL) pour la distinguer du TEL.



[Fig 1.17] exemples de rendements en profondeur de protons ralentis par une roue de modulation de parcours

Un aspect particulièrement intéressant de ces figures, qui aura des conséquences importantes par la suite, est que le DEL moyen au pic de Bragg correspond approximativement au TEL « naturel » des protons ayant un parcours résiduel de l'ordre de la largeur de ce pic. Ainsi, si chaque proton finit sa course quelque part dans le pic avec un TEL de $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, il ne dispose que de moins d'un micromètre pour réaliser des dégâts avec un TEL aussi élevé. Dans le même temps, le volume où il s'arrête est traversé par une grande quantité de protons ayant des TELs beaucoup plus faibles, de l'ordre de $2 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, et ce sont majoritairement eux qui construisent la dose en ce point.

III.1.b- Fluence & traces

Nous pouvons reprendre ici l'exercice que nous avons précédemment mené sur les faisceaux d'électrons et l'appliquer aux protons.

Au pic de Bragg, ces derniers ont un DEL typique de $2 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ et il faut une fluence de $6,25 \cdot 10^6 \text{ mm}^{-2}$ particules pour déposer 2Gy (6,25 traces dans une surface de $1 \mu\text{m}^2$), soit une distance moyenne entre traces de l'ordre de 400nm, chaque proton produisant en moyenne une ionisation tous les 18nm le long de sa trajectoire.

On constate que la distance moyenne entre traces n'est pas sensiblement plus grande que pour le cas des électrons et que, si la distance entre ionisations a été divisée par neuf, les 18nm dont il est question sont encore très grands devant la dimension transverse d'un brin d'ADN ($\approx 2 \text{ nm}$).

Les protons restent en définitive des particules de faible TEL vis-à-vis des dégâts biologiques.

III.2- Radiobiologie

Nous avons vu, avec les photons, que le TEL des particules incidentes ou mises en mouvement constituait une cause de variation de l'efficacité biologique. Cette constatation s'applique bien entendu également aux protons. Le TEL à l'entrée d'un faisceau de protons n'est guère différent du TEL moyen d'X de basse énergie et il est assez prévisible que l'EBR des protons soit de l'ordre de 1,1.

Le pic de Bragg constitue, en l'espèce, un lieu plus complexe à analyser. On y trouve des protons dont le TEL s'étend jusqu'à $100\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ et on pourrait s'attendre à ce que l'EBR soit considérablement plus élevé. Ceci étant, le straggling faisant son office, le TEL moyen est de l'ordre de $2\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ et il semble que ce soit cette valeur qui gouverne l'EBR, y compris dans le pic de Bragg.

En pratique, la protonthérapie se satisfait d'une EBR constante égale à 1,1 en tous points du traitement, ce qui a pour effet de simplifier singulièrement la planification et la comparaison des traitements. Il suffit de planifier une dose 1,1 fois plus faible en protons que ce qui aurait été fait en photons. Certains auteurs notent néanmoins qu'une EBR légèrement plus élevée devrait être prise pour le pic de Bragg [Gueulette-2005] (nous en verrons plus loin la raison et ses conséquences).

III.3- Machines et faisceaux

Les machines produisant des faisceaux de protons sont par nature beaucoup plus complexes et onéreuses que les générateurs X haute énergie habituellement utilisés en radiothérapie. Ceci étant, la balistique des particules chargées, et en premier lieu les protons, constitue naturellement une modalité intéressante pour la radiothérapie externe.

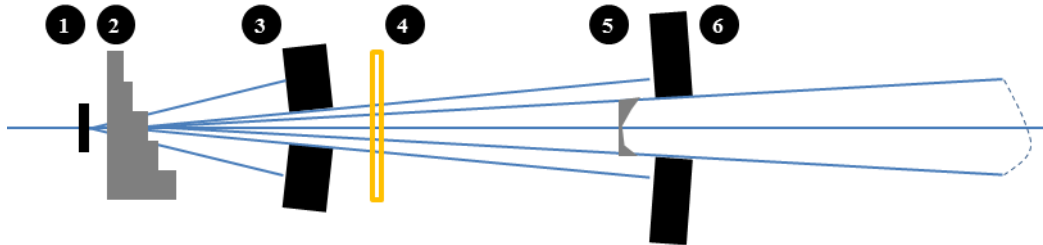
L'accélérateur de choix pour cette application est le cyclotron. « Simple » et efficace (champ magnétique et fréquence cyclotronique fixes), il parvient à produire, en sortie, un faisceau de protons d'énergie fixe dont l'intensité peut éventuellement être commandée à la source, au niveau de l'injection par exemple. Il faut ensuite modifier son énergie pour qu'il pénètre à la bonne profondeur et le mettre en forme pour qu'il parvienne au bon endroit dans le patient. Pour cela, deux techniques existent et nous reprendrons le faisceau à l'entrée de la salle patient pour les illustrer.

III.3.a- Traitement par faisceaux diffusés

Les détails d'implantation varient d'un centre à l'autre, mais dans les grandes lignes, on retrouve toujours les mêmes équipements illustrés Fig 1.18 :

1. Le faisceau est en premier lieu diffusé lors de sa traversée d'une petite épaisseur de matériau de Z élevé pour produire une densité de particules uniforme dans la plus grande surface possible du plan transverse.
2. Puis il est freiné dans le modulateur de parcours (matériau de Z faible) pour que son énergie le conduise à la profondeur désirée dans le patient.
3. Il franchit alors un collimateur primaire qui permet de limiter le nombre de protons « inutiles » parvenant à proximité du patient.

4. C'est généralement avant ou après ce collimateur que se situe le moniteur faisceau permettant de garantir l'intensité du faisceau et son centrage.
5. Il traverse ensuite le compensateur dont la forme est spécifiquement usinée pour qu'aucun proton ne dépasse la profondeur distale du volume à traiter pour un patient donné.
6. Puis il passe à travers le collimateur secondaire dont l'ouverture, dans le plan transverse à la propagation, correspond à l'image du volume à traiter.

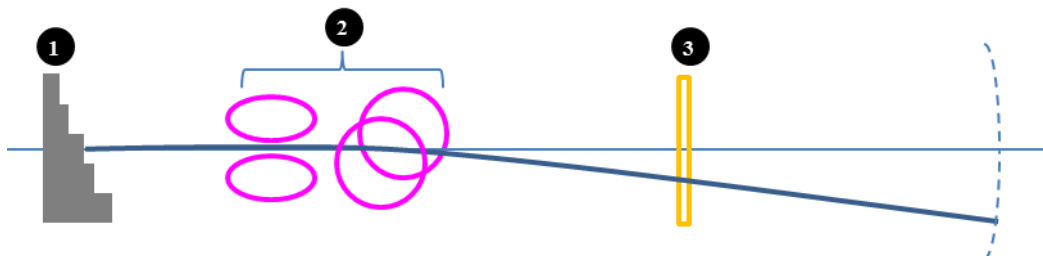


[Fig 1.18] exemple typique d'une ligne de traitement protons diffusés

III.3.b- Traitement par faisceaux balayés

Si les centres de protonthérapie ont historiquement utilisé des faisceaux diffusés, une approche beaucoup plus élégante se développe à travers l'usage de faisceaux balayés. L'idée de base est d'utiliser deux jeux de dipôles pour déplacer le faisceau primaire en X et Y afin de l'amener exactement où l'on souhaite dans le patient. La profondeur de pénétration est toujours contrôlée par l'énergie incidente. Le traitement consiste donc cette fois-ci à cumuler des spots dans le plan transverse en modulant l'énergie pour ne traiter que le volume cible. Le faisceau ne parcourt que les zones utiles au traitement, réalisant par là même une sorte de collimateur virtuel remplaçant tous les systèmes d'une ligne de faisceau diffusé. On trouve donc (voir Fig. 1.19) :

1. Le modulateur de parcours, situé très en amont du patient
2. Le jeu de dipôles assurant la déflexion du faisceau ralenti
3. Le moniteur contrôlant la position et l'intensité du faisceau au cours du temps



[Fig 1.19] équipements d'une ligne de protons balayés

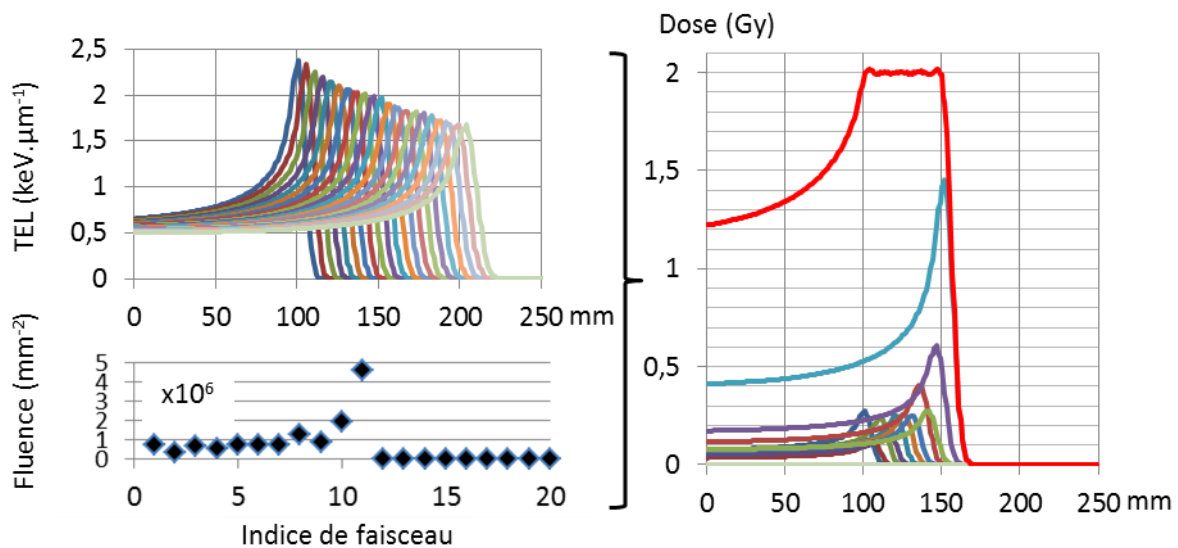
III.4- Planification

III.4.a- Production d'un pic de Bragg étalé, approche simplifiée

Il est bien évident qu'on ne peut pas utiliser un seul faisceau pour traiter uniformément un volume donné. Ce faisceau s'arrêterait à son pic de Bragg et la dose en deçà de celui-ci ne serait pas suffisante. C'est donc bien la combinaison, correctement pondérée, de pics de Bragg à diverses profondeurs, qui permet d'obtenir une dose uniforme sur un volume donné. Ainsi, Il faut préalablement disposer de la base des faisceaux que peut tirer la machine, comme celle qui figure sur le graphe 1.20 (20 faisceaux allant de 100mm à 200mm, espacés de 5mm en profondeur).

Il faut ensuite sélectionner les faisceaux qui parviennent au volume cible et optimiser leur intensité pour obtenir un rendement uniforme sur la zone à traiter. Il s'agit encore une fois d'un problème d'optimisation linéaire, mais il est plus délicat à résoudre qu'en photons. En effet, la multitude de faisceaux pouvant se superposer en entrée laisse un grand champ à l'existence de faisceaux d'intensité négative qui n'ont pas de sens physique. Ainsi, si une planification photons pouvait se satisfaire d'une simple inversion matricielle, la planification de faisceaux de protons nécessite fondamentalement l'usage d'algorithmes plus sophistiqués, que ce soit de l'optimisation linéaire ou des descentes de gradient sur le carré des fluences, par exemple.

Une optimisation pour 2Gy, de 100mm à 150mm, à l'axe d'un faisceau diffusé donne, par exemple le type de résultats exposé Fig. 1.20 :



[Fig 1.20] production d'un pic de Bragg étalé (à droite en rouge) à partir d'une base de faisceaux (en haut à gauche) dont l'intensité est modulée par la carte de fluence calculée (en bas à gauche)

On constate qu'il faut tirer une fluence de l'ordre de $4,6.10^6$ protons. mm^{-2} pour couvrir la pellicule distale (la plus éloignée du plan d'entrée, faisceau #11 dans l'exemple), puis $1,9.10^6$ protons. mm^{-2} pour le faisceau juste avant, etc. Les faisceaux proximaux (proches de l'entrée) ont globalement une fluence dix fois plus faible que le faisceau le plus intense. Il s'agit bien sûr ici d'un cas particulier, mais qui se généralise globalement pour des volumes cibles dont l'extension longitudinale dépasse quelques centimètres.

III.4.b- Planification d'un volume complet/ faisceaux balayés

La planification d'un volume 3D complet constitue rapidement un problème multiparamétrique volumineux.

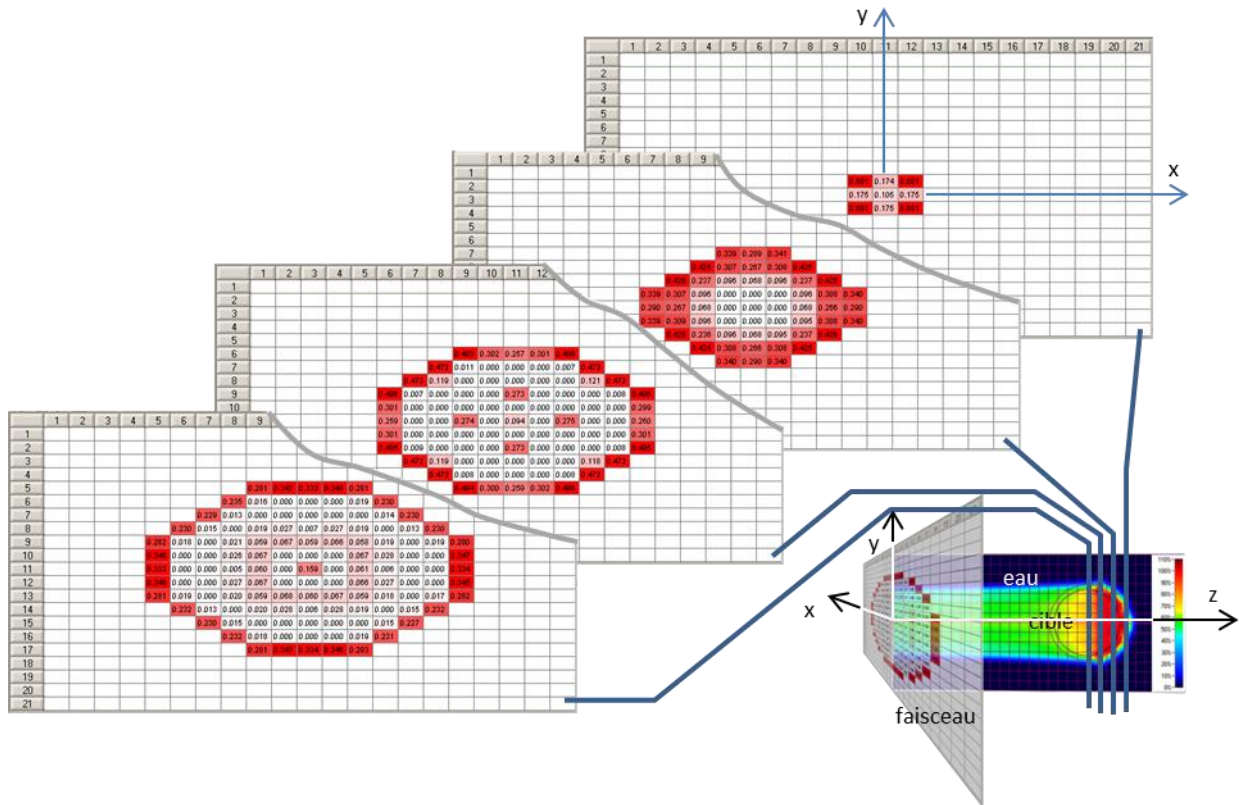
Les points de contrôle doivent en premier lieu être choisis avec soin. En effet, chaque faisceau parvenant à proximité d'un tel point y contribue de façon spectaculaire, à cause du pic de Bragg.

Si le maillage de contrôle est trop lâche, certains faisceaux terminent leur course entre deux points et leur contribution sur chaque contrôle est faussée. Un maillage trop fin (permettant de bien décrire le pic de Bragg) a tendance à augmenter considérablement le volume de calculs.

La solution que j'ai explorée et implantée pour les travaux que nous avons menés avec IBA, consiste à placer les points de contrôle entre chaque pic de Bragg sélectionné et sur la périphérie du volume cible.

Se pose ensuite la question de la résolution du problème. La technique utilisée dans ce document consiste à réaliser une optimisation 1D sur tous les faisceaux alignés (comme-ci-dessus), sans tenir compte de l'influence des faisceaux adjacents. Cette approche donne une solution grossière à une descente de gradient opérant sur le problème complet et qui converge en une centaine d'itérations. Pour éviter les difficultés liées aux fluences négatives (pas de sens physique), et les problèmes d'évaluation des dérivées des fluences nulles (produisant des instabilités de la solution à cause du point d'inflexion), j'ai opté pour une approche intermédiaire consistant à appliquer, pour pondération, le carré de la valeur recherchée par la descente de gradient. Cette solution résout d'emblée les deux aspects susmentionnés, au prix d'un algorithme devenu non linéaire et d'une convergence un peu lente pour la multitude de faisceaux de faible intensité.

Cette solution produit les cartes de la Fig. 1.21. Chaque carte correspond à une profondeur donnée du faisceau et ses valeurs sont proportionnelles au nombre de protons à envoyer dans les spots qui la constituent.



[Fig 1.21] exemple de cartes de planification tirées pour différentes profondeurs de façon à produire une dose uniforme sur le volume cible. L'intensité de rouge correspond aux variations transverses du nombre de protons incidents tirés sur la carte.

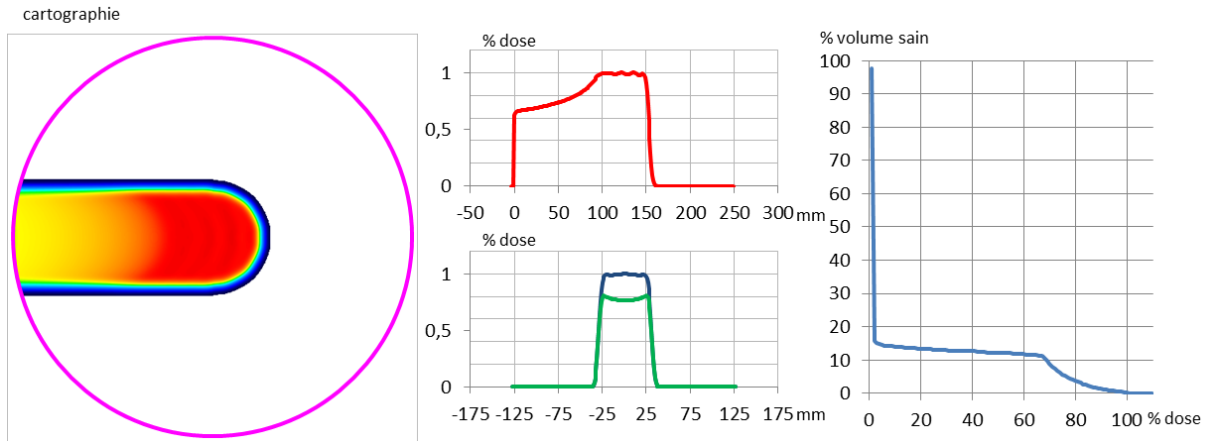
On constate que, outre la modulation longitudinale évoquée dans le paragraphe précédent, l'optimisation sur un volume produit également de fortes modulations transverses lors du déversement d'un plan. Nous reviendrons plus spécifiquement sur ce point lors de l'analyse du débit de dose d'un traitement protons.

En termes de complexité informatique, traiter un volume sphérique de 25mm de rayon avec une base de faisceaux espacés transversalement de 3mm dans chaque direction et de 5mm longitudinalement, revient à chercher approximativement 1454 inconnues. Sur la base d'une inversion de Gauss-Jordan, cela revient à faire 3.10^9 opérations élémentaires pour chaque itération et le temps d'exécution est quelques milliers de fois plus important qu'en photons.

III.4.c- Quelques rendements de dose

Examinons quelques rendements de dose obtenus dans la situation de traitement envisagée dans le §II.3.b, ceci à travers un traitement sous protons diffusés ou balayés, et tiré, pour ce dernier cas suivant un ou quatre champs.

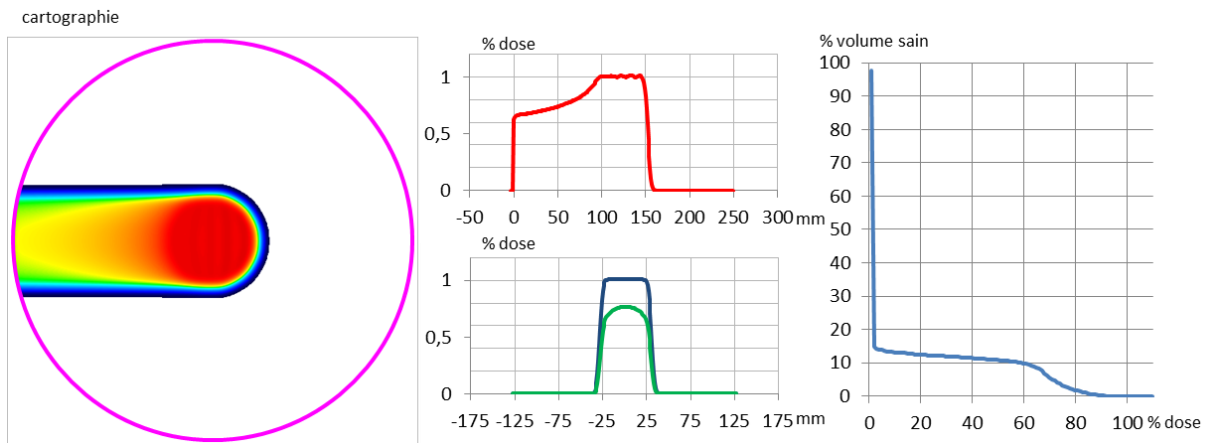
- Une incidence en faisceau diffusé



[Fig 1.22] une incidence en faisceau de protons diffusés

Il s'agit là d'un cas d'école qui illustre parfaitement l'intérêt des protons. La dose, au-delà du volume cible est quasiment nulle. On retrouve, à l'axe, le rendement calculé plus haut et une seule incidence protons produit des résultats presque aussi bons que quatre incidences photons (la dose est 15% plus élevée en protons, mais sur quatre fois moins de volume).

- Une incidence en faisceau balayé

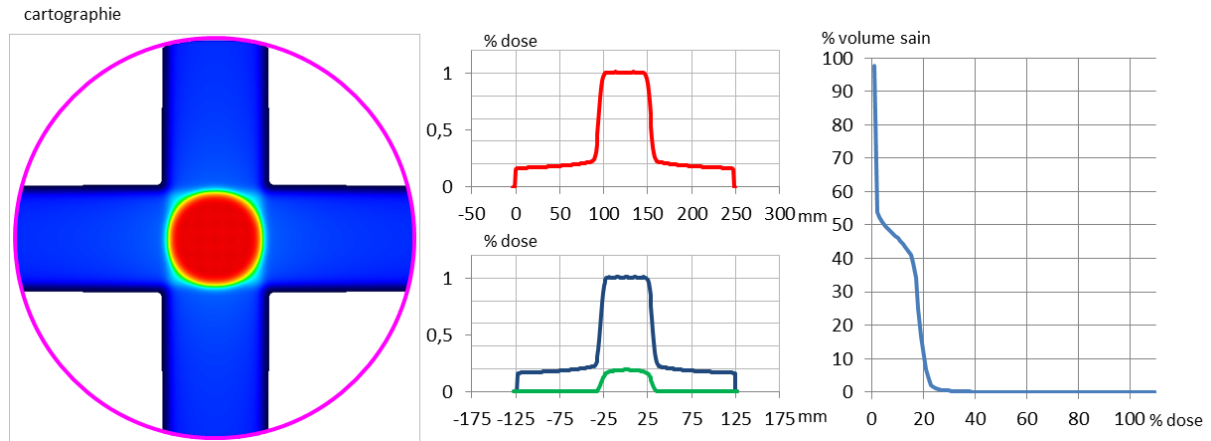


[Fig 1.23] une incidence en faisceau de protons balayés. On notera le gain de dose, juste devant le volume cible

Le rendement d'un faisceau balayé ressemble fort à celui d'un faisceau diffusé. C'est sur les bords du rendement qu'il faut chercher les différences. C'est à cet endroit que le « collimateur virtuel » (que constitue le système de balayage) limite le nombre de protons. Il irradie le bord du volume cible au strict nécessaire.

En réalité, c'est sur des volumes complexes (avec de fortes variations sur l'épaisseur longitudinale) que l'irradiation par faisceaux balayés exprime tout son potentiel et surpasse très largement les faisceaux diffusés.

- *Quatre incidences en faisceau balayé*



[Fig 1.24] quatre incidences protons en faisceaux balayés

On remarque que l'irradiation à travers quatre ports est réellement fascinante et, si 50% du volume est touché, il ne l'est qu'à une vingtaine de pourcents de la dose prescrite au volume cible.

Nous avons mentionné, lors de l'examen des distributions photons, la constante que constituait la surface de l'histogramme dose-volume (#2000%). On retrouve ici cette constatation, avec une surface de l'ordre de 900%. Ainsi, un faisceau de protons est deux fois moins « toxique » pour le patient qu'un faisceau de photons !

III.5- Structure temporelle

La structure temporelle d'un traitement en faisceau balayé de protons est très dépendante du TPS, au moins à travers la méthode d'optimisation qu'il utilise ou la position des points de contrôle sur lesquels la dose est optimisée. Par ailleurs, indépendamment de ces aspects purement algorithmiques, la base de faisceaux (sa densité en particulier) influe fortement la régularité de la solution (plus la base est dense, moins la solution est lisse). Enfin, une fois le traitement planifié, ce sont les capacités de la machine (courant maximal de protons), la vitesse de déplacement du faisceau (à travers les aimants de balayage) et la stabilité de l'intensité de protons (à travers les moyens de contrôle et d'asservissement de la source) qui définissent finement la structure temporelle.

Pour essayer de fixer quelques ordres de grandeur, prenons le cas d'un faisceau de protons d'intensité I_p donnée et d'écart-type transverse σ (identique sur les deux axes). Le débit de fluence $\dot{\Phi}$ à l'axe de ce faisceau vaut :

$$\dot{\Phi} = \frac{I_p}{1,6 \cdot 10^{-10}} \cdot \frac{1}{2\pi \cdot \sigma^2} \quad (1.17)$$

$\dot{\Phi}$ en $s^{-1} \cdot mm^{-2}$

I_p , le courant de protons en nA

σ , l'écart-type transverse du faisceau en mm

Par conséquent, un faisceau de protons d'intensité 2,8nA (conditions de tests au centre de protonthérapie d'Essen), gaussien à l'entrée et d'écart-type 3mm, planifié à une profondeur de 100mm, présentant au pic de Bragg une distribution transverse d'approximativement 3,3mm d'écart-type, conduit à un débit de dose, à l'axe du faisceau, de l'ordre de $44 Gy \cdot s^{-1}$.

Un point de la pellicule distale du volume cible est donc traité, à ce débit, pendant une durée de 45ms pour 2Gy, puis il n'est plus jamais atteint par le faisceau, jusqu'à la prochaine fraction.

A l'opposée, le point de la pellicule proximale, situé à l'axe du traitement voit passer le faisceau une dizaine de fois sur la durée de la fraction (quelques minutes). Chaque faisceau lui distribue globalement un dixième de la dose totale (sauf celui dont le pic de Bragg arrive dessus). Il est donc irradié approximativement dix fois en quelques minutes, chaque spot lui déversant 0,2Gy pendant un temps avoisinant une cinquantaine de millisecondes.

Entre ces deux situations (dont la dernière n'est pas la plus extrême !), on trouve tout une combinaison de possibilités très variées.

Il s'agit réellement là d'une spécificité technique des traitements en faisceaux balayés, dont les conséquences biologiques sont peut-être encore mal connues. Les aspects que nous venons de mentionner se trouvent, à quelques détails près en faisceaux de carbones et nous ne reviendrons donc pas dessus pas la suite.

IV- Traitement sous faisceaux d'ions carbones

Les faisceaux d'hadrons (autres que les protons ou neutrons) sont le prolongement logique des techniques de radiothérapie. Le choix du carbone n'est probablement pas optimal. Il découle d'un compromis entre radiobiologie et physique qui reste encore très largement à affiner :

- Trop gros, les projectiles fragmentent et produisent des rendements de dose peu intéressants sur le plan clinique (à cause de la queue de fragmentation),
- Trop petits, leur radiobiologie ressemble à celle des protons (donc celle des photons) et ils n'apportent rien, mais coutent plus cher à produire !

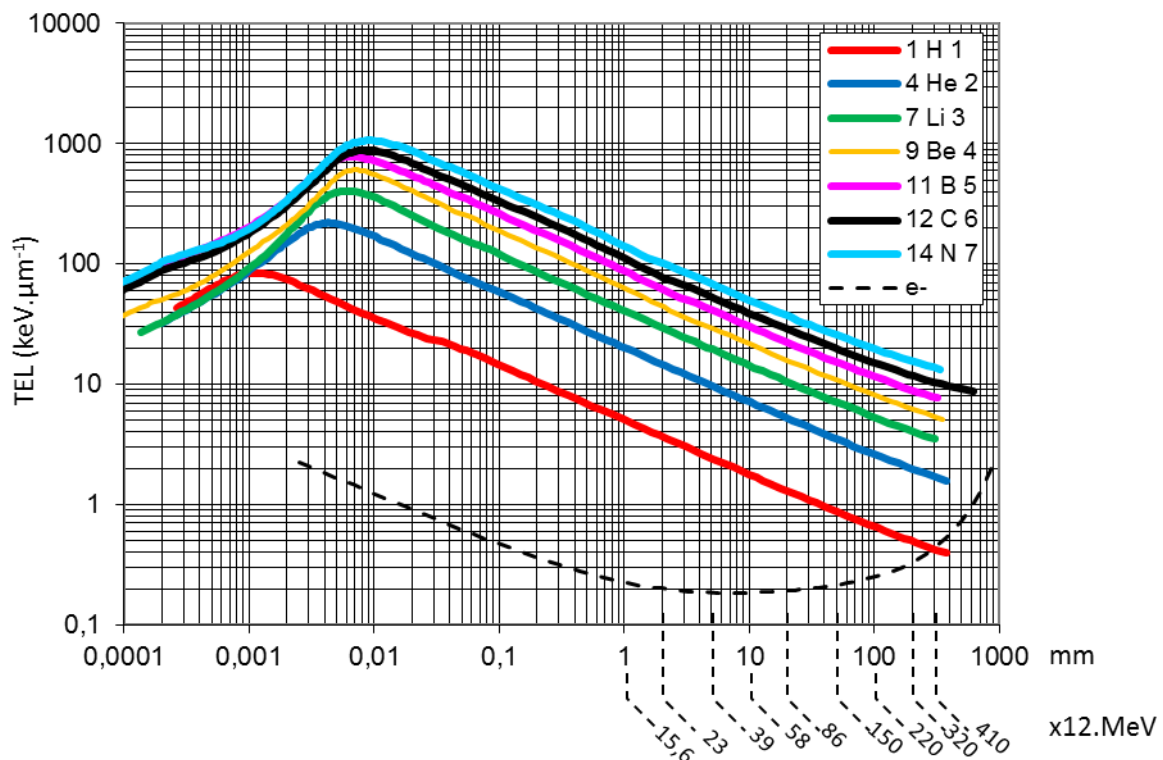
Le consensus actuel se situe globalement au niveau des ions carbone. C'est bien entendu la recherche dans le domaine qui permettra probablement, plus tard, de définir des traitements vraiment optimaux, sur le choix des particules incidentes, en fonction de la localisation du volume cible et de la radiosensibilité des tissus traversés.

IV.1- Physique

La physique des ions carbone va ressembler à celle des protons sur de nombreux aspects et en différer sur un point majeur. Nous analyserons donc le freinage des ions carbone et porterons une attention particulière à leur fragmentation.

IV.1.a- Freinage

Le long de sa trajectoire, l'ion carbone est freiné de la même manière qu'un proton, comme on peut le constater sur le graphe Fig. 1.25 (les énergies sont celles d'un carbone incident et les ions carbone sont en trait plein noir) :



[Fig 1.25] TEL de faisceaux d'hadrons en fonction de leur parcours résiduel. L'énergie est donnée à titre indicatif pour les ions carbone. On notera qu'avec cette présentation, toutes les courbes sont homothétiques au-delà de 100μm de parcours résiduel.

A ce niveau de compréhension, d'un point de vue purement physique, planifier un pic de Bragg étalé par ions carbone, à dose donnée et à parcours résiduel fixe, consisterait simplement à envoyer approximativement vingt-cinq fois moins de particules qu'en faisceau de protons.

Compte tenu du fait que l'ion carbone est douze fois plus lourd qu'un proton, il est moins sujet au straggling lors de sa pénétration dans l'eau. Il en découle que le pic de Bragg est plus fin pour un ion carbone que pour un proton, aussi bien longitudinalement que transversalement. Cela pourrait laisser penser que les ions carbone sont plus efficaces que les protons (le pic de Bragg « monte plus haut ») et plus précis (le pic de Bragg est plus étroit). Si cette affirmation est parfaitement exacte d'un point de vue purement intellectuel, il convient de la nuancer et l'on peut affirmer qu'elle constitue un mythe publicitaire développé pour promouvoir les faisceaux d'ions carbone (et avant ça de protons) en les comparant aux rendements supposément « déplorables » des photons et des protons.

De façon un peu plus rigoureuse, notons en premier lieu que, si on planifie un pic de Bragg étalé sur quelques centimètres (sur un cas clinique), on obtient approximativement le même rendement en protons qu'en ions carbone (voir à ce sujet l'Annexe I).

Ensuite, la finesse transverse d'un faisceau d'ions carbone est plutôt un inconvénient. En effet, il faut tirer un plus grand nombre de faisceaux pour couvrir la même surface, ce qui génère une plus grande sensibilité aux mouvements d'organes... En pratique, les faisceaux sont élargis latéralement et longitudinalement pour limiter cet effet et réduire le nombre de changements d'énergie !

Enfin, nous verrons ci-dessous que les ions carbone génèrent, par fragmentation, de la dose au-delà du volume planifié, ce qui n'est pas (ou moins) le cas des protons.

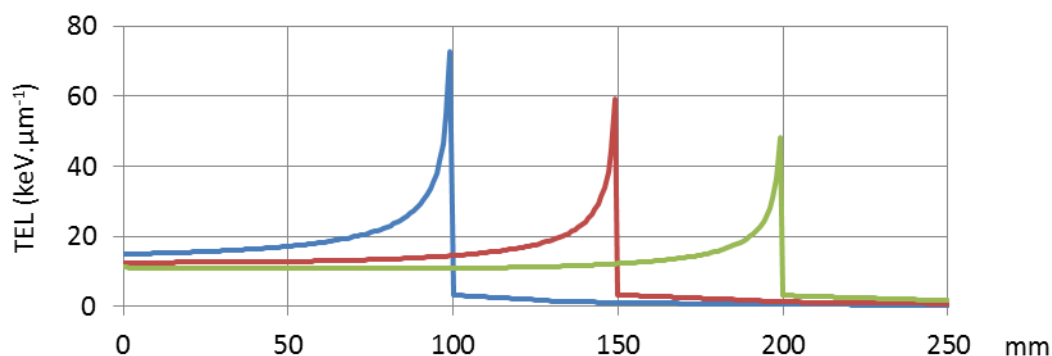
En définitive, et contrairement aux graphes de rendement de dose souvent exposés, ce n'est certainement pas au niveau de la physique qu'il faut chercher l'avantage des ions carbone, mais bien au niveau de leur radiobiologie, comme nous le constaterons plus loin.

IV.1.b- Fragmentation

Il faut à présent intégrer un aspect qui n'a été qu'évoqué : les collisions nucléaires. Nous avons mentionné, au §3.1.a, qu'une vingtaine de pourcents des protons parvenant à 20 cm de profondeur subissait des collisions inélastiques sur les noyaux du milieu. Dans le cas présent, soixante pourcents des ions carbone incidents entrent en collision avec les noyaux du milieu, de l'entrée à 20cm de profondeur (la longueur d'atténuation des ions carbone de haute énergie dans l'eau est de l'ordre de 230mm).

Lorsqu'une telle collision a lieu, compte tenu des énergies mises en jeu ($\gg 10A$.MeV pour le projectile sur une très grande partie du parcours), projectile et cible fragmentent. Les expériences de fragmentation montrent alors que les fragments secondaires sont très majoritairement issus de l'ion incident et que ceux-ci se propagent en moyenne à la vitesse du faisceau primaire au point d'interaction.

Comme ils sont également plus légers, ils peuvent aller beaucoup plus loin que le pic de Bragg où s'arrêtent les ions primaires. Ils produisent alors une « queue » de fragmentation clairement visible sur les rendements en profondeur (voir Fig. 1.26). Cette queue de fragmentation conduit donc à l'irradiation des tissus sains situés après le volume cible. La dose est faible et essentiellement déposée par des particules de TEL (relativement) faible.



[Fig 1.26] rendement en profondeur de faisceaux de carbones

IV.1.c- Fluence & traces

Tous ces aspects (freinage et fragmentation) contribuent à la production du rendement en profondeur caractéristique des ions carbone, illustré Fig. 1.26 (un pic de Bragg très fin, montant plus haut que son homologue proton, une « queue » de fragmentation qui dépasse le pic et une légère courbure de la voie d'entrée liée à la diminution du nombre de projectile) :

Le tableau [Tab. 1.1] reprend les variables que nous avons déjà explorées en photons et protons, exprimées à différentes profondeurs du rendement d'un ion carbone, pour une dose au pic de Bragg de 0,6Gy (nous verrons plus loin pourquoi).

| | ^{12}C entrée | ^{12}C @Bragg-2cm | ^{12}C @Bragg | Protons @Bragg |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------|
| Dose (Gy) | 0,1 | 0,2 | 0,6 | 2 |
| TEL (keV.μm ⁻¹) | 15 | 35 | 100 | 2 |
| Fluence (mm ⁻²) | $\approx 3,75.10^4$ | | | $6,25.10^6$ |
| Distance moy. entre traces (nm) | ≈ 5200 | | | 400 |
| Distance moy. entre ionisations (nm) | 2,3 | 1 | 0,35 | 18 |

[Tab 1.1] données de microdosimétrie pour les ions carbone (hors fragmentation)

L'usage d'ions carbone change très sensiblement le paysage de ce tableau, relativement aux particules de faible TEL. On constate en premier lieu que la distance moyenne entre traces a sensiblement augmenté. Elle est à présent de l'ordre de grandeur du diamètre d'un noyau cellulaire. Si on prend un rayon de « cible létale d'emblée » de 2,5μm, celle-ci est traversée avec une probabilité de l'ordre de 50% par un ion ou plus, et donc n'est pas traversée avec une probabilité de 50% également.

L'aspect le plus spectaculaire est la diminution de la distance moyenne entre ionisations le long d'une trace. Elle est, dans le pic de Bragg, de l'ordre de 0,35nm. Il faut comparer ce chiffre à la longueur d'une liaison chimique, typiquement autour de 150nm (pour C=C ou C=O). En définitive, dans cette situation, toute molécule un peu complexe se situant sur le trajet de l'ion est massivement ionisée en de multiples endroits.

En résumé, avec une dose de 0,6Gy délivrée au pic de Bragg par des ions carbone, une cible de 2,5 μm de rayon est épargnée une fois sur deux. Quand elle est touchée au moins une fois, elle est très fortement endommagée. Il est probable qu'il n'existe aucun mécanisme de réparation capable de circonvenir à de tels dégâts.

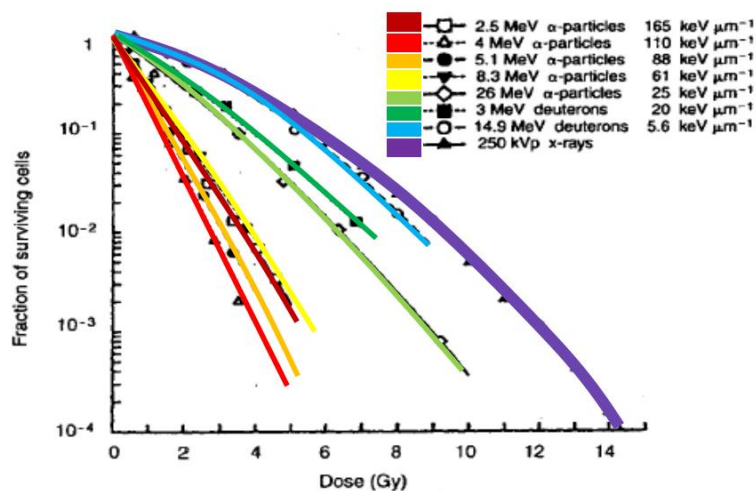
Que la cible primaire soit touchée ou non, il est également certain que la densité d'ionisation produit un bouleversement chimique réel au sein des cellules qui méritera attention.

IV.2- Radiobiologie des faisceaux à fort TEL

Comme le suggèrent les aspects qui viennent d'être évoqués, une irradiation avec des particules à haut TEL n'a que peu de ressemblances avec ce que nous avons pu discuter au sujet des photons, par exemple.

Pour caricaturer, les particules de faible TEL ($\approx 1\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$) génèrent des dégâts diffus, dilués à la fois spatialement et temporellement, essentiellement par radiolyse de l'eau, et parfois (rarement en fait) des dégâts localisés. A contrario, les ions de fort TEL ($\approx 100\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$) ionisent massivement sur leur trajectoire, produisant des dégâts massifs et probablement irréparables lorsqu'ils traversent une cible d'importance.

Cette analyse simpliste se retrouve intégralement sur les courbes de survie cellulaire dont un exemple (Fig. 1.27), extrait de l'article de Barendsen [Barendsen-1968], est illustré ci-dessous.



[Fig 1.27] évolution des courbes de survie cellulaire (cellules de rein humain) en fonction du TEL des particules incidentes, d'après Barendsen

On constate que, pour les faibles TELs (matérialisés ici par la courbe mauve pour des rayons X de 250kV), la survie présente une pente non nulle à l'origine (caractéristique du coefficient $\alpha.D$), et que, passé quelques Gy, la courbure ne cesse d'augmenter (le coefficient $\beta.D^2$ prend le dessus). Au fur

et à mesure que le TEL augmente (vers le rouge), la courbure diminue au profit de la pente à l'origine qui devient de plus en plus grande, signifiant par-là l'augmentation des lésions létales d'emblée. Passé une centaine de $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, à dose donnée, la survie augmente à nouveau pour une raison bien simple. L'augmentation de TEL n'a plus de conséquences longitudinalement (une cible touchée est une cible détruite passé $100\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$), par contre, à dose donnée, elle se traduit aussi par une diminution de la fluence incidente (dans le plan transverse) et donc une diminution de la probabilité de passer à travers la cible principale.

Ces constatations, sommes toutes triviales, se sont traduites par l'élaboration, essentiellement par la communauté des physiciens, de modèles des courbes de survie dont le plus abouti est très certainement le « Local Effect Model » (LEM) de l'équipe de GSI.

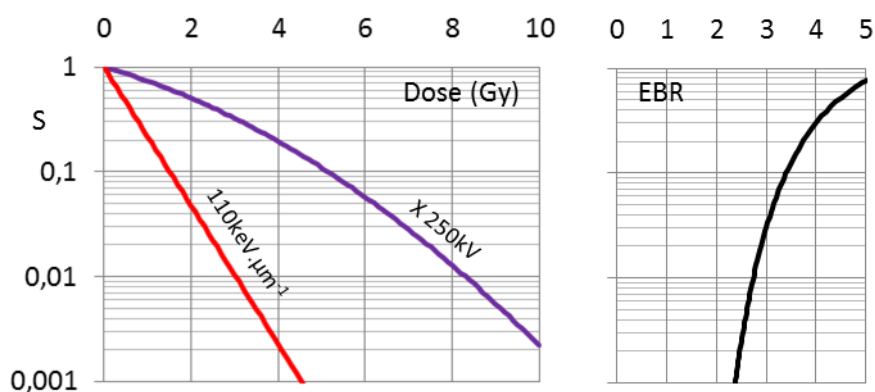
Si l'aspect « radiobiologique » est réduit à sa plus simple expression dans ces modèles (essentiellement la surface de cible primaire), leurs bases physiques sont globalement très solides et peu discutables pour les particules de haut TEL.

Notons enfin un point très important : les courbes de survie cellulaire n'ont historiquement joué qu'un rôle d'indicateur pour la modification des variables d'un traitement (dose totale, dose par fraction, étalement). Nous allons voir ci-dessous que l'usage des ions carbone va nécessairement leur accorder un nouveau statut qui dépasse peut être leurs capacités de prédiction. En effet, la délivrance d'un faisceau d'ions carbone nécessite probablement d'utiliser ces données au cœur du système de planification, ce qui est une réelle nouveauté en termes de traitement.

IV.2.a- EBR, vous avez dit EBR ?

Nous avons utilisé à plusieurs reprises le terme d'EBR sans nous interroger sur ce concept particulier d'usage courant en radiothérapie. En pratique, il découle d'une simplification, probablement poussée à l'extrême, des observations de la radiobiologie, simplification qui pouvait encore se justifier pour les protons, mais qui représente un danger important avec les ions carbone [Daşu-2008].

En premier lieu, l'EBR est définie à un taux de survie donnée. Elle évolue avec cette variable, comme en témoigne la Fig. 1.28 (calculée à partir du réseau ci-dessus) représentant à droite l'EBR des particules alpha à $110\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. On y lit par exemple que les hauts TELs ont une EBR de 3, mais seulement à une survie de 3% ! Pour une dose clinique (2Gy photons), l'EBR serait plutôt de 4,4 pour une survie de l'ordre de 50%...



[Fig 1.28] deux courbes de survie pour des TELs différents produisent une EBR dont la valeur (à droite) dépend de l'asservissement choisi en survie

En second lieu, nous avons montré avec les protons que la pellicule distale de la tumeur est traitée par un pic de Bragg unique (à $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ en carbone) alors qu'à la pellicule proximale, se succèdent une multitude de faisceaux de TELs variables dont la contribution principale est due au faisceau allant le plus loin et présentant donc un TEL beaucoup plus faible (par ex. $25 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$). Dans cette situation un peu simpliste, il conviendrait donc de parler d'EBR de 4,4 en pellicule distale et 1,6 en pellicule proximale.

Nous verrons par la suite que cette situation très particulière est probablement définitive. L'EBR, qui est une grandeur probablement bien adaptée à l'analyse de l'effet combiné de rayonnements ionisants et de médicaments, par exemple, n'est pas une grandeur adaptée à la caractérisation d'un traitement par faisceaux d'ions carbone. Les équipes Japonaises tentent de conserver ce concept au prix d'une gymnastique intellectuelle complexe et discutable alors que les équipes Allemandes l'ont totalement abandonné au profit d'un asservissement sur la survie cellulaire, plutôt que sur la dose physique.

En régime photons, prescrire une dose physique est rigoureusement équivalent à prescrire un taux de survie cellulaire. Cette constatation se traduit par un concept extrêmement important en radiothérapie que l'on peut réduire à la phrase suivante : **une isodose conduit à un isoeffet**. Cela n'est plus le cas avec les ions carbone. Comme nous l'avons vu, la dose doit être ajustée en fonction de TEL des ions (qui dépend de l'espace) pour produire un isoeffet donné. C'est cette approche qui servira de base à notre analyse par la suite.

IV.2.b- Formalisme d'irradiation en champ mixte de particules

L'une des nouveautés, et non des moindres, de l'usage des ions carbone, réside dans la grande variabilité de particules, de TELs et donc de courbes de survie qui doivent être utilisées en chaque point du volume cible.

Nous avons vu que les courbes de survie cellulaire pouvaient, dans une large mesure, être ajustées par le modèle linéaire-quadratique :

$$SF = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2) \quad (1.8)$$

La question qui se pose à présent est la suivante : *quel est le taux de survie induit par l'administration d'un mélange de faisceaux, potentiellement de TELs différents, déposant chacun une dose physique donnée ?*

On peut répondre à cette question en admettant que cette collection de faisceaux conduit à une courbe de survie composite dont les paramètres seraient gouvernés par des coefficients $\bar{\alpha}$ et $\bar{\beta}$ qu'il faut évaluer.

Si l'on dispose, pour une lignée cellulaire, des fonctions $\alpha(TEL)$ et $\beta(TEL)$, alors on peut développer un formalisme d'irradiation en champ mixte de particules permettant de calculer ces paramètres.

Il faut, pour cela disposer du spectre de fluence en TEL, que nous noterons $d\Phi/dTEL$, des particules incidentes au point considéré, correspondant au nombre de particules par mm^2 , par unité de TEL, ayant un TEL donné au point considéré. Zaider & Rossi [Zaider-1980] ont montré, dans leur approche microdosimétrique, que la survie pouvait alors être calculée en conservant un modèle linéaire-quadratique dont les paramètres seraient :

$$SF = \exp(-\bar{\alpha} \cdot D - \bar{\beta} \cdot D^2) \quad (1.9)$$

$$D = 1,6 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{1}{\rho} \cdot \int \frac{d\Phi}{dTEL} \cdot TEL \cdot dTEL \quad (1.10)$$

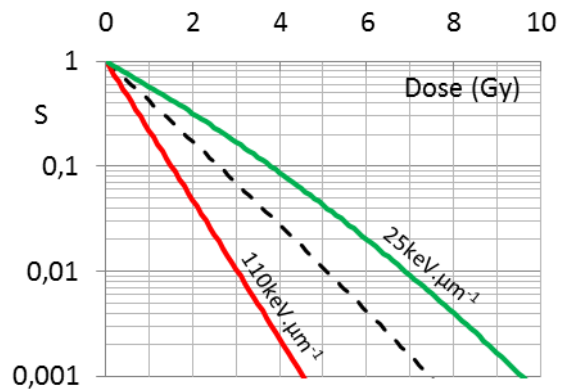
$$\bar{\alpha} = \int \alpha \cdot \frac{d\Phi}{dTEL} \cdot TEL \cdot dTEL \Bigg/ \int \frac{d\Phi}{dTEL} \cdot TEL \cdot dTEL \quad (1.11)$$

$$\sqrt{\bar{\beta}} = \int \sqrt{\beta} \cdot \frac{d\Phi}{dTEL} \cdot TEL \cdot dTEL \Bigg/ \int \frac{d\Phi}{dTEL} \cdot TEL \cdot dTEL \quad (1.12)$$

La dose [Eq. 1.10] est calculée ici à travers le spectre de fluence en TEL, mais son expression est rigoureusement identique aux formulations déjà évoquées plus haut. Le coefficient $\bar{\alpha}$, [Eq 1.11], correspond donc aux coefficients α pondérés par le spectre de dose. Pour le coefficient $\bar{\beta}$, [Eq 1.12], la pondération par le spectre en dose porte sur la racine des coefficients β originaux.

La courbe, Fig 1.29, illustre ce formalisme sur le cas d'un faisceau pur à $110\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ (rouge) déposant 1/3 de la dose mélangé à un faisceau pur à $25\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ (vert) déposant les 2/3 restants, pour produire une survie du faisceau composite matérialisée en traits pointillés noirs.

Cette courbe reste valable tant que le mélange reste dans la proportion 1/3 à 2/3 pour chaque faisceau du cocktail. Ainsi, 1Gy à $110\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ (conduisant à une survie de 22%), combiné sur la même fraction à 2Gy à $25\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$ (produisant une survie de 32%), produit une dose de 3Gy dont on lit la survie sur la courbe noire, soit ici 7%⁵. Pour des mélanges différents, il faudrait calculer la courbe composite qui est nécessairement différente de celle que nous venons d'exposer.



[Fig 1.29] la survie correspondant au mélange de deux faisceaux purs (rouge et vert) est calculée (en pointillés noirs). Elle n'est valable que pour un mélange précis

L'usage d'un formalisme de ce type est absolument indispensable à la planification d'un faisceau d'ions carbone et va singulièrement compliquer le calcul des fluences d'entrée.

IV.3- Machines & faisceaux

Le concept des lignes d'irradiation diffère assez peu pour les ions carbone relativement aux faisceaux de protons. Les équipes Japonaises se sont spécialisées dans le traitement par faisceaux diffusés alors que les équipes Allemandes, Italiennes et bientôt Françaises, ont fait le choix de l'usage de faisceaux balayés.

Le type de machine principalement utilisé reste pour le moment basé sur le synchrotron constitué de segments d'accélération et de segments de rotation élémentaires qui, mis bouts à bouts, forment un cercle dans lequel vont se propager les ions. Les ions sont envoyés dans le synchrotron par un injecteur (petit accélérateur linéaire) et ils sont progressivement accélérés par une onde radiofréquence. Dans le même temps le champ magnétique assurant leur rotation augmente pour qu'ils restent dans le cercle. Le cycle d'accélération s'arrête lorsqu'ils parviennent à l'énergie désirée. Les ions peuvent alors être progressivement envoyés sur le patient.

La première différence notable entre une installation protons et un synchrotron carbone réside dans les dimensions. Cette distinction est en réalité fondamentalement liée à une limite « physico-technologique ». Le produit du champ magnétique B faisant tourner une particule par le rayon de

⁵ Le fait que le résultat corresponde ici au produit des deux survies est simplement lié au fait que le paramètre β de ces courbes est faible. Dans la pratique, il faut bien conduire le calcul tel qu'il est défini dans le texte.

rotation de cette dernière ρ est définitivement défini (Eq 1.13) par l'application que l'on souhaite en faire [Eq 1.13], comme par exemple, pouvoir pénétrer à 30cm dans un patient (ou dans de l'eau).

$$B\rho = \frac{1}{300 \cdot Q} \cdot \sqrt{T^2 + 2 \cdot T \cdot A \cdot m_0 c^2} \quad (1.13)$$

$B\rho$ en T.m

T , énergie cinétique en MeV

A , le nombre de masse de l'ion (sans unités)

Q , l'état de charge de l'ion en rotation (sans unités)

$m_0 c^2 \approx 1000 \text{ MeV}$

| | protons | carbones |
|---------------|---------------|----------------|
| A | 1 | 12 |
| Q | 1+ | 6+ |
| Parcours (mm) | 300 | |
| E (MeV) | ≈ 220 | ≈ 4900 |
| E/A (A.MeV) | 220 | 410 |
| $B\rho$ (T.m) | 2,3 | 6,6 |

[Tab 1.2] Paramètres physiques des protons et des carbones

Ainsi, produire dans un synchrotron des ions carbone à 410A.MeV (pour qu'ils puissent parcourir 30cm dans un patient) définit un $B\rho$ de 6,6T.m. Si le champ magnétique variable maximal que l'on sait produire est de l'ordre de 0,5T, alors le rayon de courbure est de 13,2m, ce qui conduit à une machine de 26m de diamètre !

La société Belge IBA a souhaité s'investir dans le développement d'une machine de traitement compacte permettant de limiter le coût de blindage (la radioprotection impose des murs de plusieurs mètres d'épaisseur). Extrêmement séduisante d'un point de vue intellectuel, leur analyse du problème est la suivante :

- Pour des raisons de simplicité, la machine doit être un cyclotron à énergie d'extraction fixe. La radiofréquence est d'amplitude et de fréquence constante. Le champ magnétique est constant. Le risque de panne paraît donc plus faible.
- Les radiothérapeutes veulent utiliser du carbone, mais potentiellement d'autres ions, or un cyclotron ne peut accélérer facilement (sans modification substantielle des réglages) que les ions ayant un même rapport charge Q sur masse A . On va donc produire et accélérer du $^{12}\text{C}^{6+}$ ($Q/A=1/2$), mais on pourra également accéder à $^4\text{He}^{2+}$, $^6\text{Li}^{3+}$, $^{10}\text{B}^{5+}$ et éventuellement $^{14}\text{N}^{7+}$ et $^{16}\text{O}^{8+}$. Pour les protons ($Q/A=1$), il suffit d'accélérer de l'hydrogène moléculaire ionisé H_2^{1+} ($Q/A=1/2$).
- Avec une bobine chaude, on ne sait pas produire de champs magnétiques constants supérieurs à 2T, ce qui conduirait, pour les ions carbone, à un rayon d'extraction de 3,3m. Qu'à cela ne tienne, on peut aussi utiliser une bobine supraconductrice qui permet d'atteindre les 3,5T, réduisant par là même le rayon d'extraction à 1,9m. Compte tenu des pièces assurant le retour de champ à l'extérieur du cyclotron, la machine devrait faire un diamètre de 6m, à comparer avec les 25m de diamètre de l'installation de CNAO.
- Un détail néanmoins, les ions sortent du cyclotron à énergie fixe. Il faut donc les faire passer à travers un ralentisseur, puis « nettoyer » le faisceau par un système de sélection d'énergie assimilable à un spectromètre magnétique. La zone entourant le spectromètre va nécessairement s'activer au fur et à mesure de l'usage de la machine. C'est peut-être là le seul point obscur du raisonnement, même si les calculs de radioprotection semblent être rassurants

sur cet aspect particulier (après tout, les faisceaux diffusés produits au japon souffrent à peu près du même problème).

C'est cette machine qui devrait être installée sur le centre Archade de Caen.

Quelle que soit la technique d'accélération (synchrotron ou cyclotron), la suite des lignes est relativement classique à un détail près que nous avons déjà mentionné. Les faisceaux de carbone sont trop fins latéralement et le pic de Bragg est trop étroit longitudinalement. Les ions passent donc à travers un équipement supplémentaire, le filtre onduleur (*ripple filter*, sorte de dent de scie) permettant d'étaler légèrement le pic de Bragg.

Par ailleurs, le rapport de 3 sur le $B\rho$ des ions carbone relativement aux protons conduit, pour des champs magnétiques fixés par la technologie, à un gigantisme évident des installations carbone.

IV.4- Planification

En vue d'achever la comparaison d'un traitement carbone aux autres techniques, il est nécessaire de produire une planification.

En termes de précision, la meilleure solution consiste bien entendu à utiliser des méthodes de Monte-Carlo qui, pourvu que la physique et la biologie soient correctement décrites, produiront inévitablement le bon résultat... en un temps très long (quelques heures) ! Ensuite, si on souhaite aller un peu plus vite (quelques minutes), on peut utiliser directement les équations différentielles du problème et les résoudre de façon analytique [kempe-2010]. Le gain de temps est généralement très important, et la précision dépend du degré de finition des équations initiales. Si on souhaite aller encore plus vite (quelques secondes), il faut résoudre le problème de façon formelle. On obtient alors, au prix de quelques calculs et simplifications, l'équation du problème. Il n'est pas possible d'aller plus vite. C'est cette dernière approche que j'ai explorée dans ce document.

J'ai limité celle-ci à une dimension et les résultats présentés sont valables pour un faisceau étendu. L'idée, ici, n'est pas de produire un TPS de traitement précis (dont il existe, par ailleurs, autant d'exemplaires différents que de centres de traitement !), mais de produire des résultats certes discutables dans l'absolu, mais dont la pertinence relative est très probablement élevée, pourvu que la radiobiologie qui y est intégrée soit avérée (ce qui est après tout le cas pour tous les TPS...). J'ai, pour ce faire, développé une modélisation, très simplifiée sur ses aspects physiques, mais qui génère des rendements de dose confondants de réalisme (voir Annexe I pour les détails). Cette modélisation, combinée au formalisme d'irradiation en champ mixte de particules (§IV.2.b) appliqué, par exemple, au réseau de courbes de survie produit par Barendsen (§IV.2, Fig. I.27), permet de réaliser un asservissement en taux de survie, sur un pic de Bragg étalé.

IV.4.a- Asservissement en survie cellulaire

Cette technique permet de calculer les fluences incidentes produisant une dose physique $D_C(z)$ dont l'effet biologique est uniforme sur le volume cible. La dose physique ne permet pas de comprendre directement les avantages ou les inconvénients d'un traitement par ions carbone relativement à une autre modalité, des photons par exemple. Pour surpasser cette difficulté, il faut, ou bien convertir le traitement de référence en survie cellulaire, ou bien convertir la dose physique carbone en dose équivalente au traitement de référence. C'est cette approche qui est généralement choisie.

Pour ce faire, il suffit de connaître le modèle linéaire-quadratique du rayonnement de référence, et calculer la dose D_x produisant la survie SF planifiée en carbones. Dès lors, D_x représente la dose qu'il aurait fallu planifier en photons et le rapport $D_x / D_C(z)$ correspond à l'EBR.

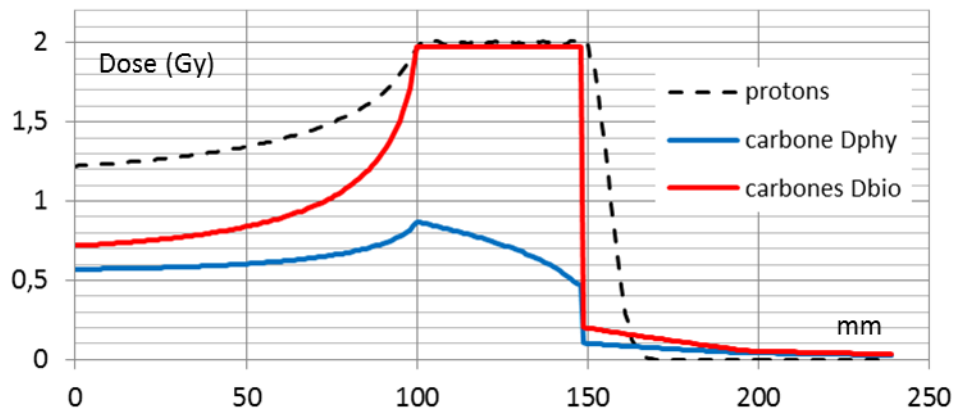
Pour aller un peu plus loin dans l'efficacité du code, on peut constater que les spectres de fluence en TEL sont très proches, sous cette formulation développée en Annexe I, d'une loi en puissance du type $coef.TEL^{puis}$. Il suffit d'évaluer la valeur de la fonction (Eq. A1.19), par exemple au point TEL_{min} et au milieu de TEL_{min} et TEL_{max} pour trouver les coefficients $coef$ et $puis$ (cette approche produit une erreur sur la dose inférieure à $\pm 2\%$ pour tous les TELs à toutes les profondeurs).

Si, par ailleurs, on dispose d'un ajustement polynomial des couples α, β pour les particules trouvées sur la gamme de TEL qu'elles explorent, tous les calculs d'intégrales se résument à de simples polynômes en TELs évalués sur les bornes TEL_{min} et TEL_{max} . On peut difficilement faire plus simple et efficace et c'est en ce sens qu'on dispose d'une écriture formelle du rendement en profondeur d'un faisceau d'ions et de sa fragmentation, exactement comme cela se passait pour les protons.

Par cet artifice, le nombre d'opérations pour évaluer la dose n'est que six fois supérieur (si l'on suit 6 types de particules différentes), pour une planification en faisceaux de carbones par rapport à ce que nous avons évoqué pour les protons. En définitive, la résolution du problème (en trois dimensions) reste quand même, au minimum, $6^3=216$ fois plus complexe qu'en protons.

IV.4.b- Quelques rendements d'ions carbonés

Nous ne produirons pas, ici, de cartes à deux dimensions. Celles-ci auraient les mêmes caractéristiques générales qu'en faisceaux de protons. Nous comparerons les rendements à l'axe pour 2Gy, soit un asservissement à 55% de survie sur le volume cible (Fig. 1.30).



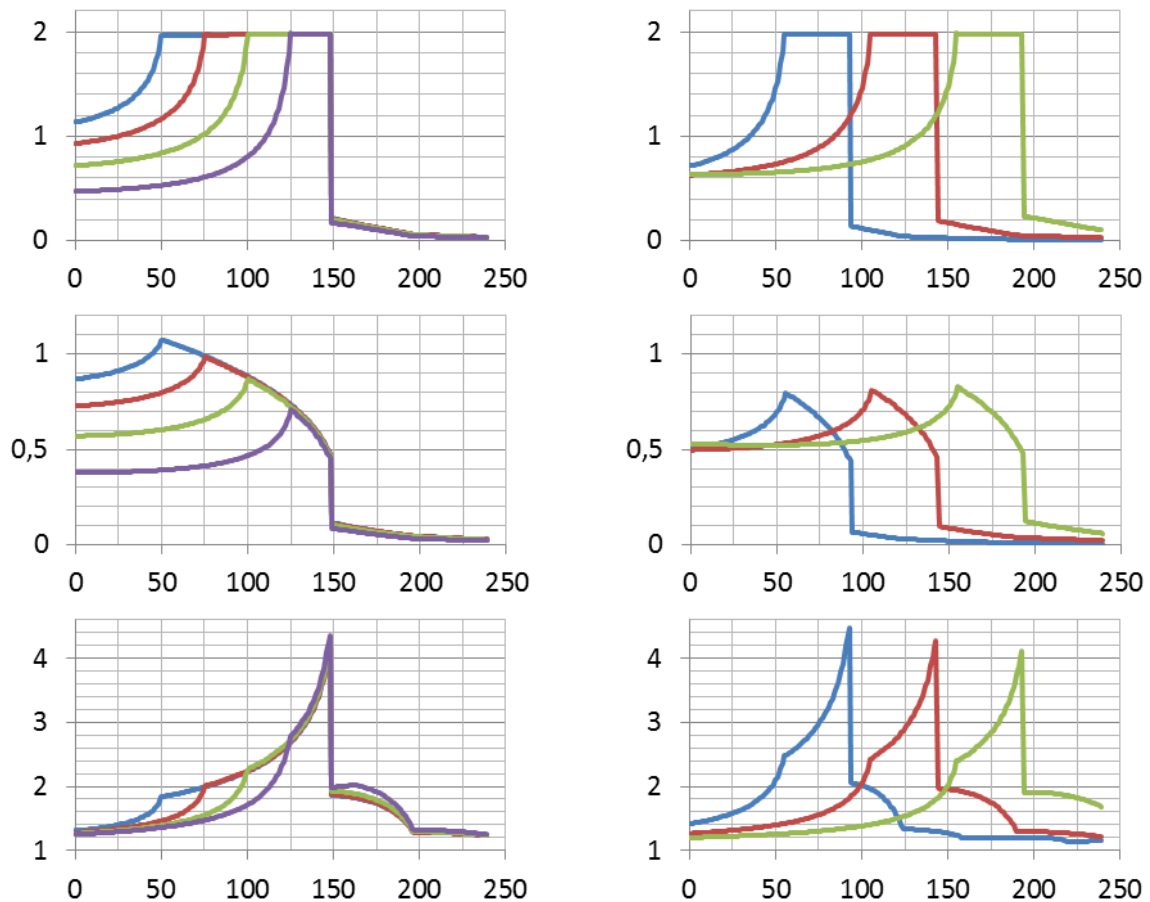
[Fig 1.30] dose biologique (en rouge) d'un traitement par ions carbone produisant, sur le pic de Bragg étalé, le même effet qu'un faisceau de protons de 2Gy ou qu'un faisceau de photons de 2,2Gy. On notera que la dose physique (en bleu) prend une forme qui n'a plus de sens pratique pour estimer l'effet biologique.

Cette figure amène les remarques suivantes :

- En premier lieu, la queue de fragmentation est clairement visible au-delà du pic de Bragg étalé. Même si la dose est faible, les tissus sains situés dans cette partie ne sont pas épargnés.
- En second lieu, le rendement des ions carbone (qu'il faut lire sur la courbe rouge, Dbio), suite à sa correction biologique, a repris du relief, comparativement aux protons. La dose à l'entrée est diminuée de près de 30%. La constante fondamentale d'un histogramme dose-volume en ions carbone serait ici de l'ordre de 600%² (pour 900%² en protons). Le gain est appréciable.
- Enfin, il faut se méfier des comparaisons abruptes. Le passage à la dose biologique est absolument indispensable pour juger du gain qu'apporte le traitement (ici prétendument de 30% sur la dose au volume sain). Dans le cas présent, la dose biologique à l'entrée a été calculée en utilisant la même lignée cellulaire que le volume tumoral, ce qui est bien entendu parfaitement aberrant. En toute rigueur, il aurait fallu disposer, pour le volume sain, d'un réseau complet de courbes de survie pour calculer la dose biologique. En l'état actuel des connaissances, il est rigoureusement impossible de statuer sur l'intérêt du traitement, relativement aux particules de faible TEL (protons ou photons). La rupture de la relation dose-effet constitue décidément un énorme problème pour l'utilisation clinique des ions carbone.

IV.4.c- EBR, vous avez dit EBR ? - suite

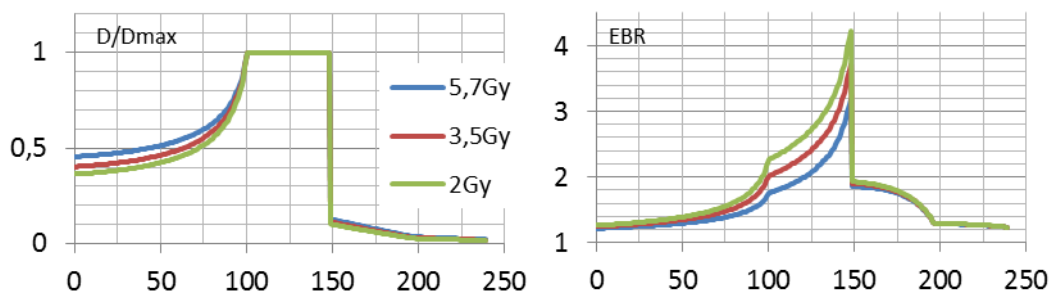
Admettons qu'en dépit de la dernière remarque, le rendement calculé soit exact (cela serait après tout le cas si les lignées avaient approximativement la même réponse aux ions carbone). La série de graphes Fig. 1.31 représente, pour des cas d'irradiation possibles (à gauche, une variation de l'épaisseur du volume traité, à droite une variation de la profondeur du volume cible, à épaisseur constante), de haut en bas, la dose biologique (ramenée aux photons), la dose physique pour un asservissement à 55% de survie cellulaire et l'EBR.



[Fig 1.31] dose biologique (en haut), dose physique (au milieu) et EBR (en bas) pour, à gauche des traitements parvenant à 150mm et dont le point de départ varie, à droite des traitements de 40mm à différentes profondeurs

Ces figures illustrent parfaitement la rupture de relation dose-effet. Il n'est plus possible de parler de dose physique pour un effet biologique donné. Celle-ci dépend légèrement de la profondeur du traitement et fondamentalement de l'épaisseur du volume traité. Dans le même temps, l'EBR perd toute signification, passant de 1,8 à 4,2 sur un traitement de 100mm et variant de près de 10% avec la profondeur pour une même épaisseur de cible.

Pour clore le sujet, il faut également examiner ce qu'il se passe lorsqu'on augmente la dose par fraction. C'est une situation qui peut se présenter pour des raisons biologiques, certes, mais surtout économiques. La figure 1.32 illustre, à gauche, la dose équivalente photons, normalisée à 1 pour 2Gy, 3,5Gy et 5,7Gy (correspondant respectivement à des asservissements à 55%, 30% et 10% de survie cellulaire). Celle de droite représente l'EBR dans les mêmes conditions :



[Fig 1.32] dose « biologique » normalisée et EBR pour trois traitements de dose croissante

La conséquence étonnante, mais qui s'explique bien lorsqu'on regarde les courbes de survie, est une diminution de l'EBR moyenne avec la dose administrée sur la fraction. Celle-ci, exprimée au milieu du volume cible, passe de 2,8 pour 2Gy à 2 pour 5,7Gy, tout en restant proche de 1,4 sur la voie d'entrée. Cela suggère une diminution du contraste entre la tumeur et les tissus sains de près de 30% avec l'augmentation de dose, donc potentiellement, une augmentation des risques de complications, sur la totalité du traitement, à dose totale donnée...

V- Conclusions

J'ai tenté de montrer, dans les paragraphes précédents, les spécificités des traitements photons, protons ou carbones, les uns relativement aux autres.

Notons encore que la précision de ces calculs est très certainement insuffisante pour les employer en traitement. Ils ont été développés pour exprimer les effets relatifs importants entre les différentes modalités et sur ce point précis, ils permettent de tirer les conclusions importantes qui suivent.

V.1- Machines & faisceaux

La volonté de conformer au mieux le traitement au volume tumoral s'est traduit, pour les rayons X, par le développement de techniques de plus en plus complexes (radiothérapie par modulation d'intensité, tomothérapie et maintenant cyberknife). Dans le même temps, Les traitements par ions (protons ou carbones) passent progressivement, pour la même raison, de lignes à faisceaux diffusés vers des lignes à faisceaux balayés.

Ce phénomène, sur lequel nous avons bien insisté dans les paragraphes précédents, se traduit, quelle que soit la modalité de traitement, par deux conséquences que nous allons examiner.

La première est que, fondamentalement, les faisceaux balayés (et le cyberknife en fait partie en quelque sorte), ont des structures temporelles radicalement différentes des bases de connaissance habituelles (le « traditionnel » $2\text{Gy}\cdot\text{min}^{-1}$). En pratique, il n'y a aucun moyen de revenir à ce référentiel, une fois fait le choix du balayage.

Ce point est particulièrement intéressant, en regard des courbes (ci-contre) publiées par C. Le Péchoux et al ([Le Péchoux-1997], [Fernet-2000]), montrant une modulation temporelle de la radiosensibilité lorsque deux impulsions de dose sont distribuées à deux instants différents (entre 1s et 100s). L'appareil utilisé pour réaliser cette étude était un générateur d'électrons de 4,5MeV (faible TEL), probablement comparable, dans ses effets, à un faisceau de protons.

Si un tel résultat était également avéré pour les protons, on peut aisément imaginer qu'il aurait des conséquences importantes sur la technique de déversement puisque le délai entre deux impulsions module la survie, potentiellement d'un facteur deux, facteur absolument ignoré pour le moment.

Un autre point de vue peut être pris, celui des photons. Cette expérience n'a strictement rien à voir avec les techniques d'irradiation actuelles. Ceci étant, si cet effet pouvait être mis en évidence également sous faisceaux de photons, en clinique (il faut une machine un peu particulière pour disposer de tels débits de dose), il pourrait marquer le lancement de développements extrêmement intéressants en radiothérapie X externe. En effet, la modulation intervient à des intervalles de temps différents suivant les lignées cellulaires. On pourrait dès lors planifier les irradiations pour bénéficier d'un effet différentiel inédit entre tissus sains et tissus tumoraux.

La seconde conséquence réside, pour les mêmes raisons (structure temporelle fine complexe) dans une plus grande sensibilité du traitement aux mouvements d'organes. Cet aspect a été mis en évidence par J. Gueulette et al ([Gueulette-2005]) lors de détermination de l'EBR de traitements protons, délivrés à PSI et évaluée sur la régénération des cryptes intestinales de souris. Ils furent d'abord très surpris d'obtenir des variabilités inter-individus de l'ordre de 20% (alors que leur protocole expérimental était habituellement qualifié à 7%), avant de comprendre que c'était le tremblement des animaux, partiellement synchronisé (sur certains individus) à la technique de déversement, qui produisait des inhomogénéités de dose sur le volume irradié. Ce genre de problème est quasiment inexistant pour les photons (ou seuls les mouvements transverses pourraient les générer, mais dont l'effet est pris en compte en élargissant le volume cible primaire pour produire le volume

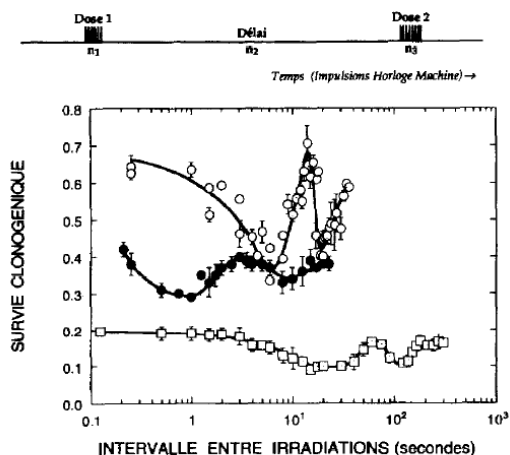


Fig 1. Survie de cellules d'une lignée de rongeur (V79 [●]) et de deux lignées tumorales humaines (SQ20B [□]; LoVo [□]) en croissance asynchrone à deux irradiations successives (n_1 , n_3) en mode électron. On notera que l'échelle des temps en abscisse est logarithmique. Le débit de dose instantané était de $12\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ (accélérateur linéaire Kinétron, électrons de 4,5 MeV). Les doses (Gy) délivrées dans la première (V79: 1 Gy; SQ20B: 2 Gy; LoVo: 1,5 Gy) et la seconde impulsion (V79: 4 Gy; SQ20B: 4 Gy; LoVo: 1,5 Gy) ont été choisies en fonction de la radiosensibilité globale de chaque lignée.

cible étendu), faible en faisceaux diffusés de particules chargées (mais observables sur les souris) et potentiellement important en faisceaux balayés.

V.2- EBR, vous avez dit EBR ? – fin

L'EBR est une vaine tentative pour transposer, aux traitements par ions carbone, un concept qui peut s'entendre dans d'autres domaines (chimiothérapie combinée à la radiothérapie, par ex.). En hadronthérapie, la physique du vecteur (les ions carbone) module spatialement l'EBR qui n'a dès lors plus de sens.

Ainsi, par exemple, produire une distribution de dose de 2Gy en deux champs indépendants de 1Gy chacun n'est pas possible en faisceaux d'ions carbone. La planification doit faire intervenir, à la base, dans le TPS, la radiobiologie de ces particules et la production de chaque champ fait nécessairement référence à son homologue.

Cette constatation faite, il faut quand même trouver une approche permettant de prescrire un traitement, de comparer des traitements entre eux, voire des modalités différentes de traitements.

Si la radiobiologie du volume tumoral est bien décrite (c'est un prérequis incontournable, comme nous venons de le voir), nous pouvons déjà planifier un traitement. Ceci étant, les rendements de dose (uniforme du point de vue de la radiobiologie) produits ne seront conformes à la réalité que dans le volume tumoral, et comparables aux photons que sur celui-ci. Pour surmonter cette tautologie, il est absolument nécessaire de s'intéresser aux tissus sains traversés par le faisceau. Le flot de calculs serait alors le suivant :

- La planification inverse sur le pic de Bragg étalé permet de déterminer en tous points de l'espace le spectre de fluence
- Le spectre de fluence, pourvu qu'on connaisse les courbes de survie des tissus sains, permet de calculer la survie combinée de tous les faisceaux planifiés, ceci dans les tissus sains.
- La survie combinée au moyen du formalisme d'irradiation en faisceau mixte de particules, permet de mesurer la dose équivalente photons qui produirait le même effet.

Les étapes sont plus nombreuses que ce que nous avons montré dans les chapitres précédents (elles nécessitent surtout des mesures qui sont rarement faites), mais c'est un préalable à la comparaison, au moins mathématique, des traitements photons ou protons par rapport aux ions carbone. On peut dès lors, utiliser des indicateurs synthétiques du traitement comme le TCP (c'est facile, il s'intéresse uniquement à la survie dans le volume cible, survie qui est justement asservie à une valeur donnée) ou le NTCP (c'est plus compliqué car il reste encore quelques hypothèses à lever sur les mécanismes de réparation et les effets à long terme des carbones, voir ci-dessous).

En résumé, il existe probablement des moyens de retourner sur le référentiel des photons, mais ils restent à développer !

V.3- Radiobiologie et clinique

Réduire la radiothérapie externe (photons ou ions) à la simple survie de cellules souches clonogènes est une très certainement une aberration. Ces cellules sont cultivées dans des conditions qui n'ont strictement rien à voir avec leur milieu naturel (même si l'on prend des précautions au sujet de la confluence et de l'oxygénation). C'est pourtant ce que font tous les TPS carbones actuel, transformant un outil d'estimation des effets biologique (les courbes de survie) en véritable donnée de prédiction de l'effet.

Cette approche conduit, par exemple dans le LEM, à associer une signification physique et biologique profonde aux paramètres α et β en photons, (qui ne sont initialement qu'un moyen plus ou moins bien compris d'ajuster les données expérimentales) pour en déduire la capacité de réparation des dégâts sublétaux de la cellule sous rayons X, et enfin transférer cette connaissance aux particules de haut TEL ([Scholz-2007], [Elsässer-2008]). Si l'approche est élégante, elle suppose néanmoins :

1. que les coefficients α et β ont bien la signification physique et biologique que les auteurs veulent bien lui prêter,
2. que les dégâts sublétaux produits à faible TEL sont de même nature qu'à haut TEL et que la cellule les répare suivant les mêmes modalités.

Notons quand même que ce modèle remarquable, en dépit des critiques qu'on peut formuler à son sujet, a produit des résultats cliniques suggérant que ses auteurs ne sont probablement pas très éloignés de la vérité.

Ne pas tenir compte des courbes de survie de cellules souches clonogènes est une autre forme d'aberration. Pour les particules de haut TEL, l'effet destructeur d'un ion incident est tel qu'on ne peut imaginer de mécanisme capable de réparer les dégâts produits. Pour ces particules, l'environnement de la cellule n'a strictement aucune influence sur le devenir de celle-ci. Il s'agit simplement d'identifier la surface de cible primaire au sens de la physique nucléaire, à savoir mesurer la section efficace du mécanisme de mort cellulaire. C'est très précisément ce que suggère la nullité du coefficient β pour les hauts TELs.

Ma conviction aujourd'hui est

- que, les courbes de survie cellulaires, obtenues dans des conditions conformes à celles des tissus tumoraux, sont à même de reproduire les effets des ions de haut TELs ; ces effets étant essentiellement gouvernés par la balistique particulière de ces faisceaux. Il s'agit ici ni plus ni moins que de mesurer la section efficace létale d'emblée de cible d'une cellule.
- Mais également que, la toxicité à long terme des ions carbone doit encore être évaluée puisque certaines études sur le rat ont montré que leur usage produisait des bidulomes radio-induits, inobservables en photons⁶. Cela sort radicalement du cadre de la physique et entre dans le domaine de la radiobiologie.

On tourne en définitive toujours autour du même problème : les conditions de contrôle local sont relativement bien définies, mais c'est la probabilité d'induction d'effets secondaires qui ne trouve pas de réponse simple et efficace.

⁶ La référence bibliographique m'échappe, mais on consultera sur un domaine légèrement différent [Perec-1980].

Contributions en radiothérapie externe

Je vais, dans ce chapitre, présenter quelques contributions à la dosimétrie sous faisceaux de photons de haute énergie, principalement en radiothérapie externe.

Le laboratoire, sous les auspices de ma thèse, s'est intéressé au sujet vers 1998. Bernard Tamain souhaitait, depuis quelques années, lancer une activité autour du domaine de la physique nucléaire appliquée au médical. Après quelques essais infructueux (qui sont à l'origine de ma première demi-thèse), Bernard Tamain a trouvé un interlocuteur intéressé auprès de Jean-Claude Vernhes, alors responsable du service de radiophysique du Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse. Jean-Claude Vernhes cherchait, précisément à cette époque, à expérimenter par lui-même la dosimétrie à base de scintillateurs, suite à quelques essais prometteurs publiés principalement par A.S. Beddar [Beddar-1992a & b]. Plutôt qu'utiliser la même technique que mes prédécesseurs, j'ai développé une nouvelle approche de mesure qui sera décrite plus loin. La conception d'un nouvel instrument de mesure est une étape complexe nécessitant de nombreuses itérations. Jean-Claude Vernhes a confié le sujet à un jeune radiophysicien, Alain Batalla. Je souhaite rendre hommage ici à la mémoire de Jean-Claude Vernhes qui, ne sachant pas ce que des « physiciens nucléaires » pouvaient lui apporter, a su mettre son temps, ses installations et son meilleur physicien (médical) à notre disposition.

La collaboration avec Alain Batalla a été un moment très précieux de cette aventure. Sa patience et son intelligence sont très certainement à l'origine du lancement du groupe « Application médicales » du laboratoire en 2002 – transformant un énième coup d'essai en élément fondateur. Je souhaite également apporter ici un hommage appuyé à la mémoire de Gilles Iltis, qui a été de toutes mes aventures jusqu'à cet été horrible de 2006 où l'on apprend qu'un cancer au nom improbable peut vous enlever un ami en deux semaines. A trois, Alain Batalla, Gilles Iltis et moi, nous avons donc déterminé les performances du dosimètre ponctuel, DosiPoint, à base de scintillateur plastique qui sera décrit plus bas.

J'ai bien entendu cherché à faire exploiter le concept du DosiPoint à travers l'intérêt d'un industriel, PTW en premier lieu. Le Dr Pychlau m'a fait l'honneur d'expertiser ce dispositif en 2001. Je lui ai expliqué en détails comment fonctionnait l'appareil. En professionnel du domaine, il nous a demandé de le calibrer devant lui (Bernard Tamain, Alain Balatta et Gilles Iltis étaient tous de la partie) au Centre François Baclesse. Après quelques essais fructueux, somme toute assez classiques lorsqu'on connaît le domaine, le Dr Pychlau nous a demandé de passer d'un champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$ en DSP100 à un champ de $40 \times 40 \text{ cm}^2$ à une autre DSP (nous expliciterons ces notations plus loin). Quel ne fut pas notre soulagement (voire étonnement) de constater que le rapport de la mesure du DosiPoint à un détecteur de référence était précisément de 1,000 (en toute modestie, j'avais limité l'affichage des résultats à trois décimales après la virgule ; quelle erreur, rétrospectivement !). En définitive, PTW qui disposait d'équipement équivalents (sinon en termes de précision du moins en fonctionnalités...), n'a pas donné suite à cette démonstration. Total succès d'estime et échec total en termes de résultats...

Une fois traité et résolu le problème en un point de l'espace, la tentation était forte d'étendre le concept à deux, voire trois dimensions. L'idée du DosiMap était née. Cet appareil est capable de mesurer, à deux dimensions, la distribution de dose délivrée par un accélérateur de radiothérapie externe, ceci en temps réel. Si un « simple » produit tel le DosiPoint ne pouvait intéresser un industriel, il était possible qu'un paquet contenant les deux équipements surpasse cette difficulté. J'ai alors contacté la société ELDIM. Dirigée par Thierry Leroux, cette société est située à Caen et spécialisée dans le développement d'instruments optiques. Thierry Leroux a rapidement compris le potentiel de développement que représentaient ces appareils et s'est lancé dans l'aventure en achetant les droits de licence. J'ai déposé un dossier pour le financement de l'étude auprès du Réseau National des Technologies pour la Santé (RNTS). Parallèlement à cela s'est créé le projet Maestro (projet intégré du 6^{ème} PCRD débuté en 2003) qui souhaitait intégrer notre étude à son programme. C'est la voie que nous avons finalement choisie. Pour toute cette activité l'IN2P3 m'a décerné son premier prix de la valorisation. Notons enfin que DosiMap et DosiPoint ont fait l'objet de dépôts de brevet de la part du CNRS.

Décrire DosiPoint et DosiMap sans rappeler quelques éléments de dosimétrie serait faire injure à ces appareils aux performances assez rares. Je commencerai donc par expliquer brièvement ce qu'est une dose physique et comment on peut la mesurer. J'exposerai ensuite la transcription de ces notions sur le DosiPoint, puis vers un appareil plus conséquent, le DosiMap.

I- Quelques éléments de dosimétrie

I.1- Définition de la dose absorbée

La dose absorbée D , dans son acception la plus générale, est définie dans le système international d'unités comme étant le rapport de l'énergie moyenne absorbée $d\bar{e}$ (en J) à la masse dm (en kg), d'une quantité de matière soumise à des rayonnements incidents. Elle s'exprime en Gray (Gy).

$$D = \frac{d\bar{e}}{dm} \quad (2.1)$$

Pour la majorité des rayonnements ionisants, dont l'interaction est principalement de nature électromagnétique (photons, électrons par exemple), les processus physiques mis en œuvre lors de leur interaction dans le milieu finissent par produire une élévation de température ΔT qu'il est possible de mesurer pourvu qu'on connaisse parfaitement la chaleur spécifique C de ce milieu. C'est typiquement le cas de l'eau ultra pure pour laquelle $C_w = 4185,5 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ (15°C, 1013hPa). Dans ces conditions, il est naturel, en premier lieu, que le milieu de référence (appelé plus loin fantôme) pour la mesure de dose absorbée soit l'eau, et ensuite, que les étalons primaires du Gy, choisis par de nombreux pays, soient des calorimètres à eau.

Ces appareils de métrologie fondamentale, en dépit de leur caractère « absolu », présentent de nombreux inconvénients liés à leur complexité de mise en œuvre, elle-même consécutive à leur faible sensibilité (1Gy produit une élévation de température de l'ordre 0,24mK). Dès lors, l'utilisation routinière d'un dosimètre suggère d'utiliser des détecteurs plus sensibles et simples d'emploi. C'est la raison pour laquelle il est d'usage d'employer, par exemple, des chambres à ionisation.

En écrivant cette dernière phrase nous venons implicitement de faire deux hypothèses fondamentales qu'il faut justifier :

- a) La première est que la mesure de l'ionisation dans le gaz de la chambre est bien proportionnelle à l'énergie déposée dans ce gaz, ou encore, ici, la dose dans le gaz D_g . C'est précisément le cas dans l'air pour les photons d'énergie supérieure à quelques keV. En pratique, le dépôt, par des rayonnements ionisants, d'une quantité d'énergie E_g dans un volume gazeux conduit à la mesure d'un nombre de charges (initialement des paires électrons-ions) N_g tel que :

$$N_g = \frac{E_g}{W} \quad (2.2)$$

N_g , le nombre de paires créées dans le volume gazeux ;

E_g , l'énergie déposée dans le gaz en eV ;

W , l'énergie moyenne dépensée pour former une paire électron-ion en eV. Typiquement $W_{\text{air}} \approx 34\text{eV}$.

Si le volume de mesure est faible, on peut également relier la charge mesurée à la dose :

$$D_g \propto \frac{Q}{m} \cdot \left(\frac{W}{e} \right) \quad (2.3)$$

D_g , la dose absorbée par le volume gazeux en Gy;

Q , la charge mesurée en C ;

m , la masse du volume gazeux sensible en kg ;

W , l'énergie moyenne dépensée pour former une paire électron-ion en eV. Typiquement $W_{\text{air}} \approx 34\text{eV}$.

- b) La seconde est que la mise en place de la chambre d'ionisation et la mesure de dose dans le gaz de cette chambre, D_g , est rigoureusement proportionnelle à la dose dans le milieu d'intérêt, D_w . C'est bien entendu l'hypothèse la plus suspecte et la plus complexe à vérifier. L'établissement des conditions permettant d'effectuer cette substitution est décrit dans le cadre de la théorie de cavités que nous exposerons plus loin.

1.2- Définitions pratiques de la dose absorbée

La définition de la dose absorbée proposée ci-dessus possède toute la rigueur académique requise pour une grandeur du Système International d'Unités. Elle est en revanche bien éloignée des préoccupations d'un concepteur d'instrument de mesure ou d'accélérateur médical. Nous lui préférons, les deux approximations suivantes, que nous nommerons relations dose/fluence, la première pour les particules chargées, la seconde pour les photons.

• *Relation dose fluence pour les particules chargées*

On conçoit aisément que la dose déposée par des particules chargées dans un milieu donné est directement proportionnelle au pouvoir d'arrêt massique de ces particules et au nombre de projectiles envoyés. Comme chaque particule chargée ionise le milieu ambiant le long de sa trajectoire, on montre que, dans les conditions d'équilibre de particules chargées⁷ (Charged Particles Equilibrium, CPE), pour des particules chargées mono-énergétiques en incidence normale,

$$D = 1,602 \cdot 10^{-10} \cdot \Phi \cdot \frac{1}{\rho} \cdot \left(\frac{dT}{dx} \right)_{c,w}^{\text{CPE}} \quad (2.4)$$

D , la dose en Gy ;

Φ , la fluence particulaire en cm^{-2} ;

ρ , la masse volumique du milieu en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$;

$\left(\frac{dT}{dx} \right)_{c,w}$, le pouvoir d'arrêt linéique par collisions du milieu (de l'eau par exemple) pour la particule incidente en $\text{MeV} \cdot \text{cm}^{-1}$.

• *Relation dose fluence pour les photons*

Contrairement au cas exposé ci-dessus, les photons interagissent de façon aléatoire avec la matière et suivant de nombreux processus élémentaires (diffusion cohérente, effet photoélectrique, diffusion Compton, création de paires) produisant des électrons secondaires. Ce sont bien entendu ces électrons secondaires et leur recul dans la matière qui sont responsables de l'ionisation du milieu irradié. On retrouve donc, pour la relation dose fluence, une expression faisant intervenir la fluence photonique incidente, mais l'action des photons est plus complexe puisque déclinée en diverses modalités. Pour simplifier ce dernier aspect, on fait appel au coefficient d'absorption d'énergie massique μ_{en}/ρ qui rassemble la probabilité d'interaction des photons et la fraction d'énergie incidente transformée en énergie cinétique des électrons secondaires.

$$D = 1,602 \cdot 10^{-10} \cdot \Phi \cdot E \cdot \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_w^{\text{CPE}} \quad (2.5)$$

D , la dose en Gy ;

Φ , la fluence photonique en cm^{-2} ;

E , l'énergie des photons incidents en MeV ;

$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_w$, le coefficient d'absorption d'énergie massique du milieu (de l'eau par ex.) pour les photons incidents en $\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Les coefficients $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ et $\frac{dT}{\rho \cdot dx}$, entre autres, sont tabulés par l'ICRU pour les matériaux d'intérêt en dosimétrie.

⁷ Les conditions d'équilibre de particules chargées stipulent, en toute rigueur, qu'il y a autant de particules chargées d'énergie donnée qui entrent dans le volume de mesure que de particules qui en sortent.

I.3- La mesure de dose dans son approche « classique »

I.3.a- La théorie des cavités

La théorie des cavités décrit le cadre formel permettant d'effectuer la mesure de la dose absorbée D_w en un point donné d'un milieu de référence donné (par exemple de l'eau), en utilisant pour ce faire la mesure de la dose D_g déposée dans un autre milieu (le gaz d'une chambre à ionisation par exemple). Elle doit son existence à ses fondateurs, Messieurs Bragg et Gray, qui ont établi les relations suffisantes pour établir cette proportionnalité.

Admettons que nous souhaitons mesurer la dose D_w dans un milieu de référence (w) en insérant, au point de mesure, un matériau (g) et en mesurant la dose D_g dans ce matériau.

Si les deux conditions suivantes sont vérifiées :

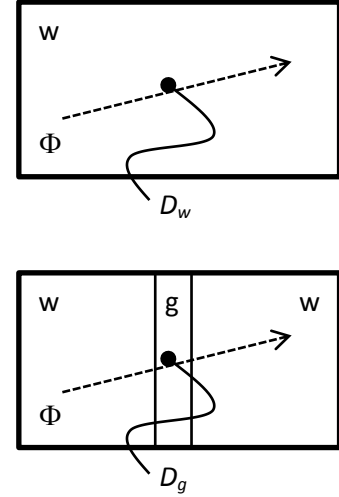
- L'épaisseur du matériau (g) est faible devant le parcours des particules chargées qui passent à travers et sa présence ne perturbe pas le champ de particules chargées,
- La dose absorbée dans la cavité (g) provient intégralement des particules chargées qui la traversent,

Alors, pour tout spectre de fluence incidente, $\frac{d\Phi}{dT}$ (exprimé par exemple en $\text{cm}^{-2} \cdot \text{MeV}^{-1}$), on peut écrire, pour les deux matériaux :

$$D_{mat} = 1,602 \cdot 10^{-10} \cdot \int \frac{d\Phi}{dT} \cdot \left(\frac{dT}{\rho \cdot dx} \right)_{c,mat} \cdot dT \quad (2.6)$$

Pour conserver une formulation conforme à [Eq. 2.4], on définit le pouvoir d'arrêt massique moyen par collision, comme :

$$\bar{S}_{mat} = \frac{\int \frac{d\Phi}{dT} \cdot \left(\frac{dT}{\rho \cdot dx} \right)_{c,mat} \cdot dT}{\int \frac{d\Phi}{dT} \cdot dT} \quad (2.7)$$



[Fig 2.1] situation de la mesure de dose dans la théorie des cavités

Ce qui permet de conclure quant au rapport des doses absorbées dans le milieu de référence et dans la cavité :

$$\frac{D_w}{D_{mat}} = \frac{\bar{S}_w}{\bar{S}_{mat}} \quad (2.8)$$

L'intérêt de la théorie des cavités ne réside bien entendu pas dans l'établissement de la relation [Eq. 2.8], somme toute assez prévisible, mais bien dans les éléments de conception que cette équation suggère.

I.3.b- Fantômes

La mesure ou le calcul de la dose absorbée s'entend bien entendu dans un milieu donné (par exemple un individu) en un point donné de ce milieu. Comme il est généralement difficile de faire la mesure directement sur un individu, l'ICRU a défini plusieurs types de fantômes qui peuvent se substituer au sujet et dans lesquels la mesure de dose est rendue possible.

- Un fantôme corporel présente la forme d'un individu. Il comprend généralement différents matériaux dont la composition doit s'approcher au plus près des tissus rencontrés.
- Le fantôme homogène est constitué d'un seul type de matériau et il permet de comparer les irradiations dans des conditions standard. C'est généralement un cube dont l'ICRU préconise que les arêtes soient supérieures à 30cm.
- Le fantôme de référence est un fantôme homogène dont la composition et la géométrie sont parfaitement définies – typiquement une cuve à eau.

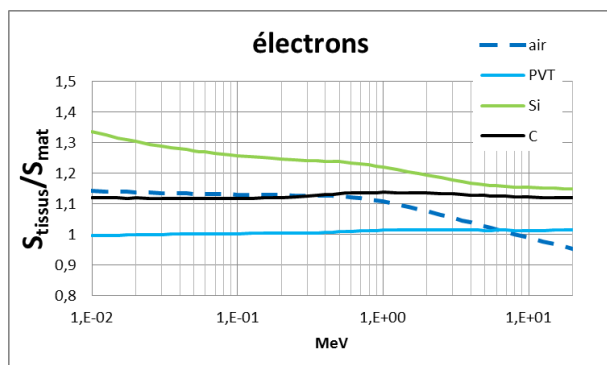
Pour qu'un fantôme puisse raisonnablement être qualifié d'équivalent tissus ou eau, il est préférable que son comportement vis-à-vis des rayonnements ionisants soit le plus proche possible des tissus mous ou de l'eau. Cela comprend aussi bien les coefficients d'atténuation massique, les pouvoirs d'arrêt massique que les coefficients de diffusion massique, la masse volumique ou la densité volumique d'électrons. Pour simplifier l'analyse, l'ICRU a défini quelques matériaux qu'elle considère pouvoir constituer un fantôme. Il s'agit en premier lieu de l'eau qui est également considéré comme milieu de référence en dosimétrie, mais on trouve aussi quelques matières plastiques comme le polystyrène.

I.3.c- Equivalence au sens du détecteur

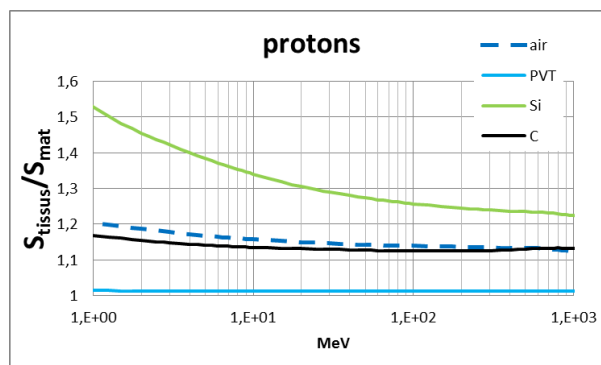
L'équivalence tissus ou eau (par exemple) au sens d'un détecteur est nettement moins contraignante. Sous hypothèses de la théorie des cavités, il suffit, par exemple, que les rapports des pouvoirs d'arrêt massique par collision du milieu de référence et du détecteur soient proportionnels pour que la pondération fasse « disparaître » les intégrales de la relation [Eq. 2.8] et donc la référence au spectre incident⁸.

⁸ pourvu que le détecteur ne modifie pas lui-même le spectre incident, bien entendu.

Les figures 2.2 et 2.3 exposent, pour quatre matériaux (air, scintillateur plastique de type PVT, silicium et carbone) le rapport des pouvoirs d'arrêt massique par collision du milieu de référence (tissus mous) au matériau, pour des électrons ou des protons :



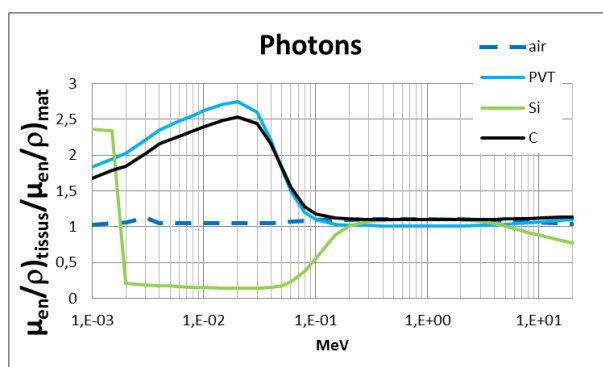
[Fig 2.2] équivalence tissus sous faisceau d'électrons



[Fig 2.3] équivalence tissus sous faisceau de protons

On constate que seuls le PVT et le carbone sont raisonnablement équivalents tissus sur une gamme élargie d'énergies en électrons et qu'on peut ajouter l'air à cette liste sous faisceau de protons.

La situation est plus complexe en faisceaux de photons puisque le détecteur est nécessairement soumis à un spectre étendu de particules chargées secondaires. Pour ce qui est de l'interaction des photons dans le volume même de mesure, on peut examiner les rapports des coefficients d'absorption d'énergie massique, comme le suggère la relation [Eq. 2.5] :



[Fig 2.4] équivalence tissus sous faisceaux de photons

On constate, sur la Fig. 2.4 que l'air est rigoureusement équivalent tissus de quelques keV à plusieurs dizaines de MeV et que les autres matériaux sélectionnés ne peuvent prétendre à l'équivalence qu'au-delà d'une centaine de keV.

En radiothérapie externe, sous faisceaux de photons de haute énergie, le spectre incident est très large mais la fluence principale est généralement centrée autour du MeV. On peut donc affirmer que tous les matériaux de Z « raisonnablement » faible sont équivalents tissus en régime photons. Seules des simulations poussées, ou mieux, des mesures approfondies, permettent de statuer sur une réalisation précise de l'appareil.

II- DosiPoint

Jean-Marc Fontbonne, Gilles Ittis, Anne-Marie Frelin (LPC-Caen)
Jean-Claude Vernhes, Alain Batalla (CLCC François Baclesse)
Thierry Leroux, Cathy Fontbonne (ELDIM)

DosiPoint constitue ma première incursion dans le domaine de la radiothérapie. Il s'agit d'un dosimètre constitué d'une fibre optique scintillante, couplée à une ligne de transmission optique, elle-même reliée à une photodiode et son électronique de traitement et d'acquisition.

Je commencerai par décrire quelques éléments de dosimétrie à base de scintillateur destinés à expliquer précisément comment fonctionne l'appareil, puis j'exposerai les résultats intéressants qui caractérisent DosiPoint.

II.1- Dosimétrie à base de scintillateurs

Compte tenu des aspects de dosimétrie qui viennent d'être évoqués, il est extrêmement tentant d'utiliser du scintillateur plastique à base de PVT comme milieu de mesure de la dose. Son coefficient d'absorption d'énergie massique et son pouvoir d'arrêt massique, relativement à l'eau, sont très proches de l'unité sur la quasi intégralité du spectre utile en radiothérapie externe, qu'il s'agisse de faisceaux d'X ou d'électrons. Cet aspect suggère une probable indépendance de sa réponse aux conditions expérimentales.

Nous verrons plus loin que c'est très précisément ce qu'il se passe en pratique. Le seul aspect qui rend la réalisation d'un tel dosimètre délicate est sa sensibilité au rayonnement Čerenkov.

Nous commencerons par décrire le phénomène de scintillation et son exploitation en dosimétrie par fibre optique. Nous poserons ensuite la problématique du rayonnement Čerenkov qui agit ici, en termes d'instrumentation, comme une grandeur d'influence de premier ordre puisqu'elle est parfois plus intense que la lumière que nous souhaitons mesurer ! J'exposerai enfin la méthode originale que j'ai développée pour contourner ce problème et réaliser un dosimètre aux performances très intéressantes.

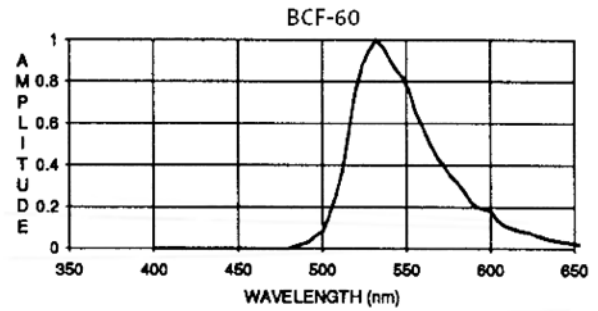
II.1.a- Scintillation & fibres optiques

- *Scintillation*

Les scintillateurs plastiques sont des matrices de matière plastique (du polyvinyle toluène, PVT dans le cas qui nous intéresse ici) qui ont la propriété d'émettre de la lumière lorsqu'elles sont irradiées. Celle-ci étant généralement dans le domaine UV, les matrices sont dopées avec un ou plusieurs décaleurs de longueurs d'ondes ramenant la lumière dans le domaine visible, généralement le

bleu vers 420nm pour les scintillateurs d'usage général (longueur d'onde où les tubes photomultiplicateurs ont la meilleure efficacité quantique).

Ce type de scintillateur généraliste n'est absolument pas adapté à la méthode de mesure que j'ai développée, ceci pour une raison qui apparaîtra plus tard. J'ai pour ma part, utilisé une fibre optique scintillante, la BCF60 de Bicron, qui émet sa lumière dans le vert, aux alentours de 540nm (Fig. 2.5) avec un rendement de scintillation annoncé à 7100 photons par MeV, ou encore $\mathcal{R} = 4,4 \cdot 10^{10} \text{ photons.Gy}^{-1}.\text{mg}^{-1}$ (lire par mg de scintillateur).

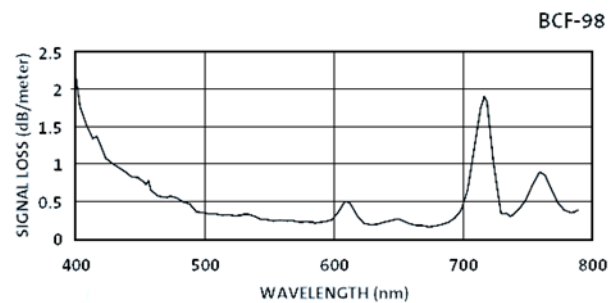


[Fig 2.5] spectre lumineux du BCF60

- *Conduction par fibre optique*

La lecture de la lumière de scintillation passe par sa transmission à travers une fibre optique. Compte tenu de l'atténuation que produit cette dernière (Fig. 2.6), il aurait été souhaitable que la longueur de ligne soit la plus faible possible. Malheureusement, les photodétecteurs sont plus sensibles aux rayonnements diffusés dans la salle de traitement qu'à la scintillation qu'il faut mesurer. J'ai donc opté pour une solution consistant à déporter la tête de mesure optique hors du bunker, à travers les goulottes utilisées pour la dosimétrie. Dans le domaine spectral qui nous intéresse, les fibres optiques plastiques présentent une atténuation $att_{dB/m}$ de l'ordre de $0,25\text{dB.m}^{-1}$ (voir Fig. 2.6), ce qui se traduit, sur les vingt mètres de ligne, L , par une transmission de l'ordre de 50%.

La fibre de transmission utilisée (dont les grandeurs importantes sont illustrées Fig. 2.7) avait un indice de cœur de $n_{core}=1,5$ et un indice du matériau de cladding de $n_{clad}=1,3$. La lumière se propage donc en conduction totale sur un cône de demi-angle θ au sommet de 30° qui représente une couverture d'angle solide relative, $\Omega/4\pi$ de 6,7%.



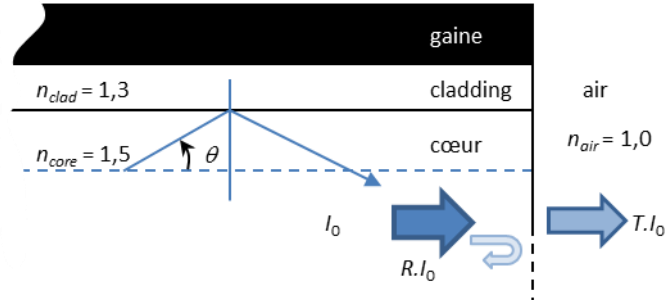
[Fig 2.6] atténuation de la fibre optique plastique

$$\theta = \arccos\left(\frac{n_{clad}}{n_{core}}\right) \quad (2.9)$$

$$\Omega_{fiber} = 2\pi \cdot (1 - \cos(\theta)) \quad (2.10)$$

$$R = \left(\frac{n_{core} - n_{air}}{n_{core} + n_{air}}\right)^2 \quad (2.11)$$

$$T = 1 - R \quad (2.12)$$

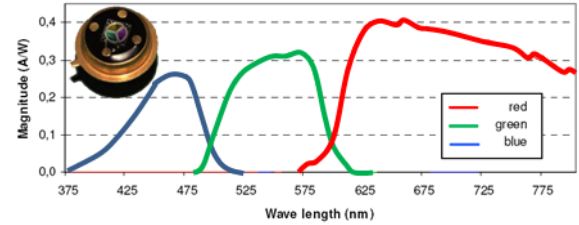


[Fig 2.7] transmission de la lumière dans une fibre optique plastique

Pour des raisons de facilité de d'assemblage, la ligne était constituée du scintillateur (1cm) couplé à 1,5m de fibre, connecté à une ligne de transmission de 20m, couplée à 10cm de fibre éclairant le photodétecteur, soit six transitions air/plastique.

- Lecture du signal lumineux et bilan de ligne

Le dispositif de mesure répondait à un cahier des charges assez complexe. Il fallait un appareil capable de mesurer un flux lumineux faible, avec une incertitude inférieure à 1%, toutes les secondes, et ne présentant pas de dérive temporelle significative, au moins sur la durée de son utilisation, soit quelques heures. Pour toutes ces raisons, j'ai utilisé une lecture à base de photodiode (MCS3AT de Jencolor) et j'ai conçu les électromètres permettant d'effectuer la conversion charge-tension sur trois canaux (bleu, vert et rouge), ainsi qu'un canal de « zéro » (même détecteur et même électronique, mais pas de fibre optique). Ce photodétecteur, dont la sensibilité est représentée Fig. 2.8, offrait d'excellentes performances, avec notamment une efficacité quantique $Q_{eff,color}$ de l'ordre de 70% dans le vert, sur le spectre de la fibre BCF60.



[Fig 2.8] sensibilité spectrale du MCS2AT

Le bilan de ligne, correspondant au courant mesuré pour un débit de dose incident donné, est le suivant, pour chacune des couleurs analysées par le photodétecteur:

$$i_{color} = e \cdot \int \dot{D} \cdot \rho V \cdot \mathcal{R} \cdot \frac{dn}{d\lambda} \cdot \frac{\Omega_{fiber}}{4\pi} \cdot 10^{\frac{att_{dB/m} \cdot L}{20}} \cdot (1 - R)^6 \cdot \frac{\Omega_{color}}{\Omega_{out}} \cdot Q_{eff,color}(\lambda) \cdot d\lambda \quad (2.13)$$

i_{color} , le courant mesuré

e , la charge de l'électron = $1,6 \cdot 10^{-19} C$

\dot{D} , le débit de dose dose en $Gy \cdot s^{-1}$

ρV , la masse de scintillateur

$\frac{dn}{d\lambda}$, le spectre de scintillation, avec $\int \frac{dn}{d\lambda} d\lambda = 1$

$\frac{\Omega_{color}}{\Omega_{out}}$, la fraction d'espace couverte par le photodétecteur $color$, relativement à la lumière sortant de la fibre optique

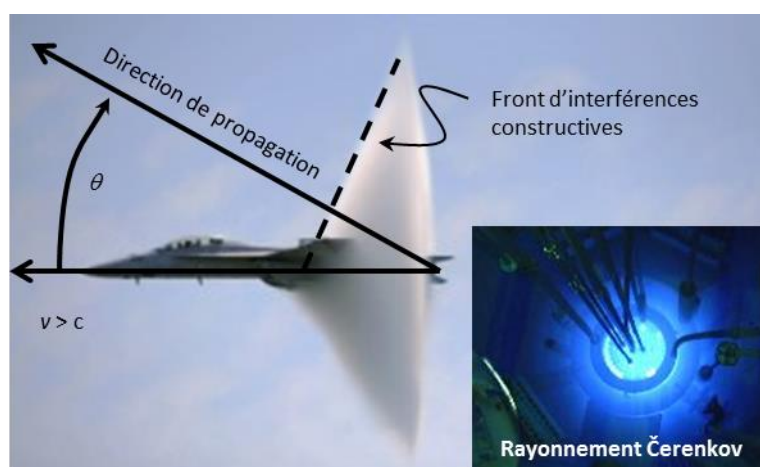
les autres variables ont été décrites dans le texte.

Ce qui donne un peu moins d'une dizaine de pico ampères au maximum du rendement, pour le débit de dose typique d'un accélérateur (à l'époque), soit $2\text{Gy}\cdot\text{min}^{-1}$.

II.1.b- Rayonnement Čerenkov

• L'effet Čerenkov

L'effet Čerenkov apparaît spontanément lorsqu'une particule chargée pénètre dans la matière avec une vitesse supérieure à celle de la lumière dans le milieu en question. Il s'agit en fait d'une relaxation synchrone des dipôles qui sont créés par le passage de la particule chargée dans le milieu dense qui l'entoure. Lors de leur retour à l'équilibre, ces dipôles rayonnent une onde de probabilité (d'intensité très faible) d'existence d'un photon dans tout l'espace. Les ondes induites par la particule incidente interfèrent de façon constructive sur un cône où la probabilité d'existence d'un photon réel est maximale. Ce phénomène correspond à la matérialisation optique de l'onde de Mach que produit un avion supersonique dans l'air (Fig. 2.9). Cette onde (optique) se traduit ici par l'émission d'une lumière bleutée dont nous allons décrire les caractéristiques importantes dans les lignes qui suivent. En tout état de cause, cette lumière se superpose à la scintillation. Cela ne serait pas grave si elle était produite en proportion de la dose dans le scintillateur. Le problème réside précisément sur cet aspect. La lumière Čerenkov est générée dans tous les milieux traversés par les électrons relativistes, que ce soit le scintillateur, ou plus généralement la fibre optique qui conduit la lumière vers le photodétecteur.



[Fig 2.9] mur du son ou effet Čerenkov, une affaire d'interférences constructives !

• Spectre de la lumière Čerenkov

En dépit de sa couleur bleutée perceptible à l'œil, le spectre de la lumière Čerenkov est très étendu. Pour des électrons ultra-relativistes, le nombre de photons émis par unité de longueur d'onde et par unité de parcours de la particule incidente, suit une loi inversement proportionnelle au carré de la longueur d'onde :

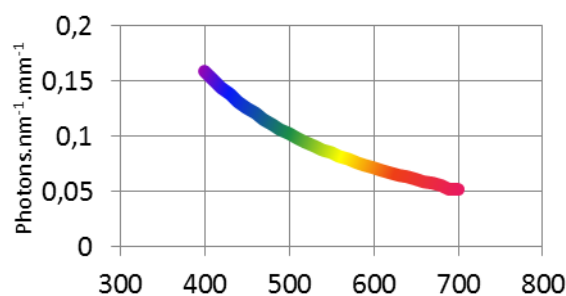
$$\frac{d^2N}{dz \cdot d\lambda} = 2\pi \cdot \alpha \cdot \left(1 - \frac{1}{\beta^2 \cdot n^2}\right) \cdot \frac{1}{\lambda^2} \quad (2.14)$$

α , constante de la structure fine $\approx 0,007297$

β , rapport de la vitesse de la particule à la vitesse de la lumière

n , indice de réfraction du milieu traversé

λ , longueur d'onde



[Fig 2.10] spectre de la lumière Čerenkov

- *Quantité de lumière parasite par effet Čerenkov vs lumière de scintillation*

La courbe [Fig. 2.10] correspond au nombre de photons créés par effet Čerenkov, par unité de longueur d'onde et par mm de parcours de la particule incidente. Intégrée de 400 à 700nm, sur une fibre d'indice de réfraction de 1,5, pour des électrons ultra-relativistes ($\beta=1$), elle correspond approximativement à 28photons.mm⁻¹ répartis sur tout le spectre.

Dans le même temps, un électron au minimum d'ionisation (avec un pouvoir d'arrêt massique de l'ordre de 2MeV.cm².g⁻¹), produit approximativement 1420 photons de scintillation (sur le spectre de la fibre scintillante).

Ainsi, pour une fibre scintillante irradiée sur 1cm, couplée à une fibre optique de transmission, nous obtiendrions, toujours 1420 photons de scintillation par électron incident et par mm de fibre traversé, contre une lumière Čerenkov variant de quelques photons à 560 photons pour 20 cm de fibre de transmission éclairée. Cet effet parasite, variant de 0 à près de 40% de la grandeur à mesurer, est donc très important et il ne peut être négligé.

La quantité de lumière Čerenkov varie également avec l'orientation de l'accélérateur, relativement à l'axe de la fibre optique. En effet, les électrons de haute énergie produits par le générateur ont des trajectoires initiales très focalisées vers l'avant, même s'ils finissent par prendre des directions aléatoires et globalement isotropes. Le cône d'émission a donc une direction privilégiée et l'angle θ de la figure 2.9 est de l'ordre de 50° dans notre cas. Il existe donc des situations où l'injection des photons dans la fibre est très favorisée par rapport aux incidences normales, amplifiant encore l'importance du phénomène.

II.1.c- Méthode de mesure

Nous allons voir à présent la technique de mesure que j'ai développée pour résoudre ce problème. Je l'ai baptisée « méthode colorimétrique », par opposition à la « méthode soustractive » initialement proposée par A. S. Beddar.

- *Le problème dans sa généralité*

L'idée explorée pour ce dosimètre est la suivante. La scintillation et le rayonnement Čerenkov sont décorrélés l'un de l'autre. Par conséquent, si on effectue une mesure de la quantité de lumière dans une partie du spectre (V pour vert) comprenant principalement de la scintillation (S) et marginalement de la lumière Čerenkov (C), et simultanément dans une partie du spectre (B pour bleu) comprenant principalement de la lumière Čerenkov et marginalement de la scintillation, il devrait être possible de remonter aux contributions respectives de chaque effet (scintillation et Čerenkov) indépendamment l'un de l'autre.

En définitive, la mesure revient à acquérir un vecteur (V, B) lié aux grandeurs (S, C) :

$$\begin{pmatrix} V \\ B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_V^S & k_V^C \\ k_B^S & k_B^C \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S \\ C \end{pmatrix} = K \cdot \begin{pmatrix} S \\ C \end{pmatrix} \quad (2.15)$$

Et il est alors évident qu'on peut remonter aux grandeurs d'intérêt :

$$\begin{pmatrix} S \\ C \end{pmatrix} = K^{-1} \cdot \begin{pmatrix} V \\ B \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

Présenté de cette façon, on peut affirmer que je suis probablement le premier docteur à avoir écrit une thèse sur l'inversion d'une matrice 2x2... Encore fallait-il y penser ! Par ailleurs, nous verrons un peu plus bas que l'on peut même se passer de cette étape, certes d'une complexité douteuse, mais nécessitant la connaissance de quatre paramètres et qui manque d'élégance (il est en effet particulièrement compliqué de définir la grandeur C qui dépend de la distribution spatiale de dose le long de la fibre et de l'inclinaison de celle-ci).

• Etalonnage pratique

En réalité, nous ne souhaitons pas mesurer le rayonnement Čerenkov, mais seulement la dose D que l'on suppose proportionnelle à la scintillation S . La relation [Eq. 2.16] suggère bien entendu que celle-ci s'exprime linéairement à travers les mesures dans le vert et dans le bleu :

$$D = a \cdot V + b \cdot B \quad (2.17)$$

Ainsi, plutôt que d'essayer de mesurer les coefficients de la matrice [Eq. 2.16], tentative qui aurait été vouée à l'échec, j'ai préféré laisser de côté la grandeur que je ne savais pas établir (et que, par ailleurs, je n'avais pas besoin d'établir), à savoir la lumière Čerenkov, pour concentrer la calibration sur le seul aspect de la dose.

La relation [Eq. 2.17] présentant deux inconnues (a et b), il suffit de trouver deux situations expérimentales pour produire les deux équations qui permettront de calculer ces dernières. Pour que l'opération soit couronnée de succès, il faut en outre que la matrice ainsi produite soit inversible, ce qui signifie que les deux modes d'irradiation produisant les deux équations doivent être aussi dissemblables que possible.

Plusieurs options sont envisageables mais mathématiquement, la meilleure solution aurait consisté à :

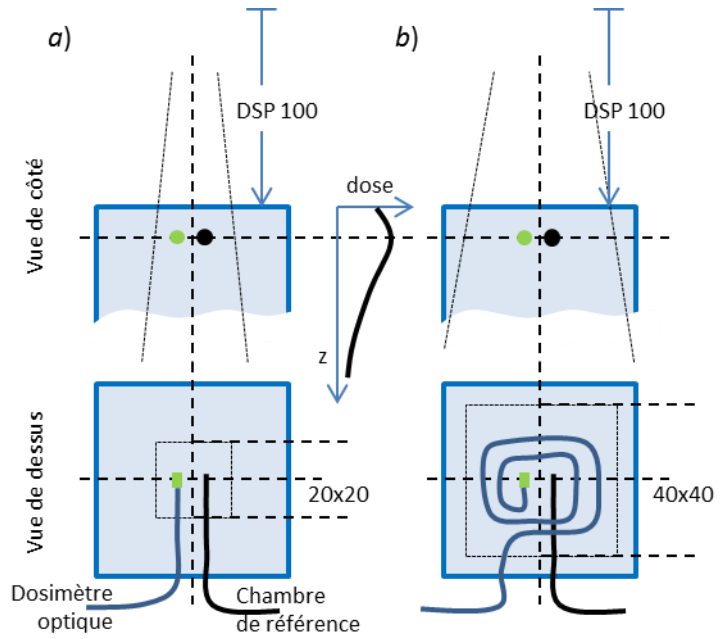
1. déposer 1Gy sur le scintillateur en irradiant très peu de fibre optique ;
2. ne pas irradier le scintillateur tout en irradiant le maximum de fibre optique.

Elle se heurte à une difficulté pratique. La dose hors du champ d'irradiation est certes faible, mais pas nulle. Il aurait donc fallu la mesurer avec précision pour ne pas entacher la calibration d'une erreur inutile. Ceci étant, les dosimètres étalons sont sensés fonctionner dans des situations très

précises d'irradiation (pour lesquelles leur étalonnage est parfaitement valable) mais il est délicat de leur faire confiance hors de ces configurations (nous en verrons les raisons plus loin).

J'ai donc opté pour une situation mathématiquement moins satisfaisante, mais expérimentalement beaucoup mieux contrôlée, illustrée Fig. 2.11 et qui consistait :

- a) à irradier, en cuve à eau, le dosimètre optique dans un petit champ (20x20cm²), en DSP⁹100 au maximum du rendement de dose¹⁰, la ligne optique sortant directement du champ (10cm irradiés) ; dosimètre optique et chambre de référence étant positionnés côte à côte à 2cm de l'axe.
- b) à irradier le dosimètre optique en grand champ (40x40cm²), dans les conditions précédentes, mais en enroulant 40 à 50 cm de fibre optique dans le faisceau, de façon à augmenter la quantité de rayonnement Čerenkov.



[Fig 2.11] Conditions d'irradiation pour la calibration du DosiPoint

Par ce procédé, les conditions d'irradiation sont certes moins orthogonales, mais la dosimétrie de référence est parfaite. On obtient, dès lors deux couples de mesures (V , B) pour deux doses également mesurées et on cherche les coefficients a et b vérifiant :

$$\begin{pmatrix} D_1 \\ D_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} V_1 & B_1 \\ V_2 & B_2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}, \text{ soit : } \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} V_1 & B_1 \\ V_2 & B_2 \end{pmatrix}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} D_1 \\ D_2 \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

⁹ DSP100 : Distance de la source à la peau (ici l'entrée dans l'eau) de 100cm

¹⁰ Le choix de positionner dosimètre optique et chambre de référence au maximum du rendement de dose était guidé par des considérations pratiques. C'est l'endroit où une erreur de positionnement entre les deux détecteurs a le moins d'incidence sur leurs lectures relatives puisque le gradient de dose y est nul. C'est aussi un lieu où la contamination par les électrons secondaires produits sur les collimateurs a encore potentiellement une petite incidence sur la mesure de la chambre de référence. C'est la raison pour laquelle les nouveaux protocoles de dosimétrie évitent à présent cette stratégie.

Le dosimètre est alors calibré et il est possible de l'utiliser dans toutes les conditions d'irradiation pour mesurer la dose absorbée au sein du scintillateur, ceci quelle que soit la longueur de fibre optique irradiée.

II.2- Quelques résultats

Nous allons à présent décrire quelques résultats obtenus avec le DosiPoint, en commençant par la calibration, puis en comparant les performances de l'appareil dans des situations plus complexes comme la mesure de rendements de dose en photons ou électrons.

II.2.a- Calibration

L'étape de calibration est certainement celle où l'on apprend le plus sur le comportement du détecteur. Lorsque l'accélérateur tire en incidence normale sur la cuve à eau, si on prend soin que la fibre soit approximativement à la profondeur de la dose maximale (comme le scintillateur), alors la quantité de lumière Čerenkov est approximativement proportionnelle au produit de la longueur de fibre irradiée et de la dose absorbée. Cette analyse, certes simpliste mais relativement robuste en pratique, nous a permis de mesurer tous les coefficients de la matrice [Eq. 2.16] (il ne s'agit pas ici de la méthode de calibration utilisée en routine qui est beaucoup plus simple) :

$$\begin{pmatrix} V \\ B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 15,93 & 0,224 \\ 1,05 & 0,115 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} D \\ C = D \cdot L \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

D , la dose exprimée en Gy ;

L , la longueur de fibre irradiée en cm ;

V et B les quantités de lumière mesurées en unités arbitraires.

On y constate que l'on mesure deux fois plus de lumière dans le vert, relativement au bleu, pour la lumière Čerenkov. En pratique, même si le rayonnement Čerenkov émet plus de lumière bleue, le filtre du photodétecteur (Fig. 2.8) est plus étroit dans ce domaine de longueurs d'ondes. Par ailleurs, la fibre optique elle-même agit comme un filtre pour les faibles longueurs d'ondes (Fig 2.6) où l'atténuation atteint 1dB.m^{-1} à 425nm contre $0,25\text{dB.m}^{-1}$ à 500nm . Cette dernière constatation aura, comme nous le verrons plus loin, des conséquences sur le « grand frère » du DosiPoint que constitue le DosiMap.

Par ailleurs, on apprend aussi que pour 1cm de fibre irradiée, la scintillation est 70 fois plus intense dans le vert que la lumière Čerenkov. Ce chiffre est en bon accord avec les calculs du §II.1.b, ce qui suggère que le couplage du scintillateur à la fibre optique ainsi que l'intensité de scintillation sont sous contrôle.

En pratique, la calibration est beaucoup plus simple et consiste simplement à mesurer la première ligne de la matrice inverse de [Eq. 2.19], mais sans avoir à mesurer cette matrice, comme nous l'avons vu plus haut. Nous obtenons finalement une relation du type :

$$D = 0,072 \cdot V - 0,1402 \cdot B \quad (2.20)$$

D , la dose en exprimée en Gy ;

V et B les quantités de lumière mesurées en unités arbitraires.

Dans les mêmes conditions, une technique par soustraction de zéro, mesurant la scintillation dans le vert V_{scint} et lui soustrayant une mesure dans le vert également, mais sur une fibre non équipée de scintillateur, $V_{\text{non_scint}}$, produirait approximativement :

$$D = 0,072 \cdot V_{\text{scint}} - 0,072 \cdot V_{\text{non_scint}} \quad (2.21)$$

On constate dès lors, que pour une incertitude de mesure identique sur les filtres colorés, la méthode colorimétrique développée ici est plus bruitée qu'une simple approche soustractive, comme celle développée par A.S. Beddar. En fait, l'incertitude absolue est dégradée d'un facteur $\approx \sqrt{5/2} = 1,6$.

Dans la pratique, la méthode colorimétrique présente quelques avantages sur la méthode soustractive. En effet, si le bruit est légèrement supérieur, celui-ci intervient de façon absolue sur la mesure (typ. $< 7 \text{ mGy}_{\text{RMS}}$ pour la méthode colorimétrique). Comme son influence est très en dessous des critères d'appréciation de la mesure, cela n'a finalement que peu d'importance.

Par contre, la méthode soustractive nécessite de faire la mesure sur deux fibres côte à côte et on ne peut jamais garantir qu'elles ont perçu la même quantité de rayonnement Čerenkov, ceci au pourcent près, surtout dans les zones de gradient de dose élevé. Il suffit, par exemple, que la fibre aveugle soit irradiée sur 1mm de plus que la fibre scintillante pour produire, sur 20cm un écart de l'ordre du pourcent. Cette difficulté n'apparaît pas dans la méthode colorimétrique où l'on se contente de supprimer la lumière Čerenkov affectant l'unique fibre connectée au scintillateur. C'est sans doute la raison pour laquelle cette approche a été jugée plus robuste par les personnes qui ont expérimenté les deux solutions.

Pour terminer les aspects de calibration on peut mentionner les faits suivants :

- L'écart entre les coefficients obtenus lors d'une même séance d'essais ne dépassait jamais 1% (pic à pic), quelle que soit la nature (photons ou électrons) ou l'énergie des particules utilisées (de quelques MeV à 15MeV), ceci sur plusieurs heures de fonctionnement. Cela suggère une excellente répétabilité et une quasi indépendance à la qualité de rayonnements incidents
- D'une séance de calibration à l'autre, les coefficients pouvaient varier d'un peu moins de 10% (pic à pic), ce qui est manifestement lié à un problème de reproductibilité récurrent dont nous n'avons jamais pu déterminer l'origine en dépit de nos efforts. Comme le dispositif utilisé était ajusté entre chaque essai, il est possible qu'un prototype « industriel » eût montré des performances plus stables, mais en l'état actuel des choses, cela n'a pas été prouvé.

Une évaluation rigoureuse des incertitudes nous a permis de conclure

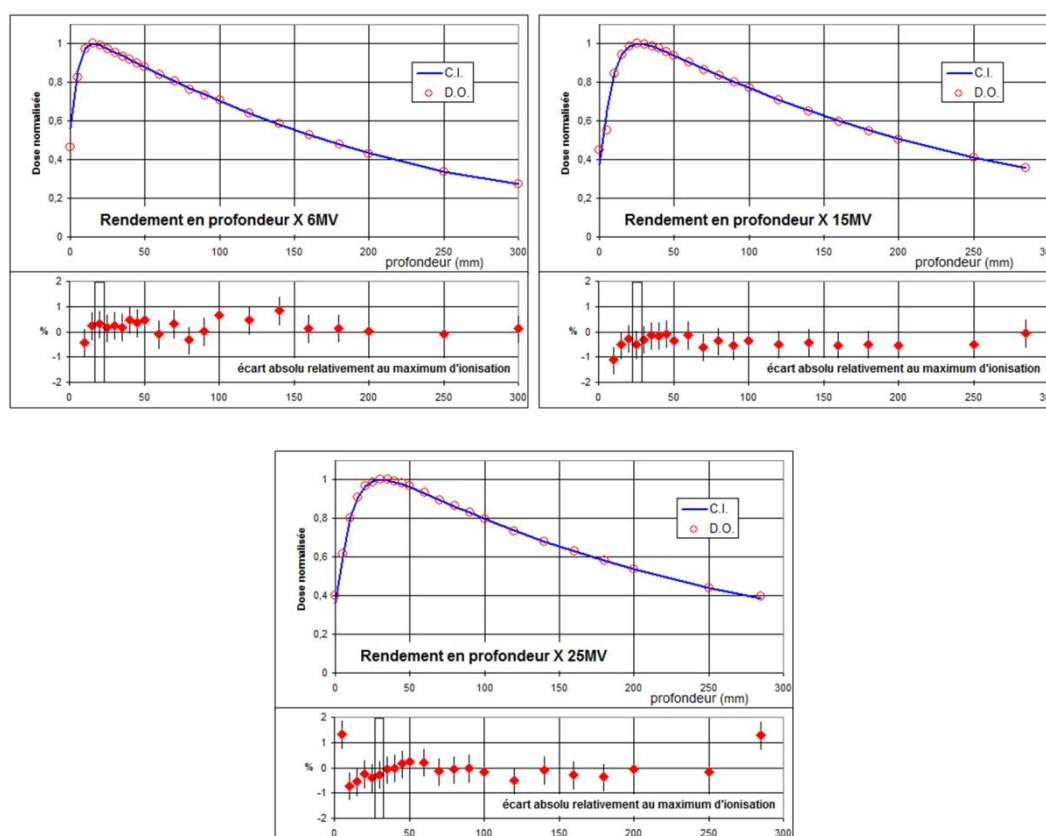
- que les erreurs d'étalonnage produisaient une incertitude relative de l'ordre de $(0,2 + 0,01 \cdot L)\%$, L étant la longueur de fibre irradiée (ce qui reste inférieur à 0,4% sur 20cm).

- qui se somme quadratiquement à une incertitude relative de 0,22% pour chaque montage ou démontage des connecteurs optiques
- auxquelles il convient d'ajouter une incertitude absolue de 7mGy provenant de l'électronique et du traitement particulier de la méthode colorimétrique.

En définitive, l'incertitude de mesure combinée, analysée à partir des données de calibration, était de l'ordre de 12mGy, ou encore de 0,6%, pour une dose mesurée de 2Gy. Il s'agit bien là de résultats valables dans les conditions de références. Pour explorer les performances dosimétriques du DosiPoint, il faut s'écarter de ces conditions en examinant sa réponse sur des rendements en profondeur, et c'est en définitive sur ces aspects que va ressortir tout l'intérêt de la dosimétrie par scintillateurs plastiques.

II.2.b- Photons

Les graphes [Fig. 2.12] illustrent la mesure du dosimètre optique et d'une chambre d'ionisation sur des rendements en profondeur pour des faisceaux d'X de 6MV, 15MV et 25MV, ainsi que les écarts entre les rendements absolus, normalisés au maximum de dose (matérialisé par le rectangle noir), en chaque point de mesure.



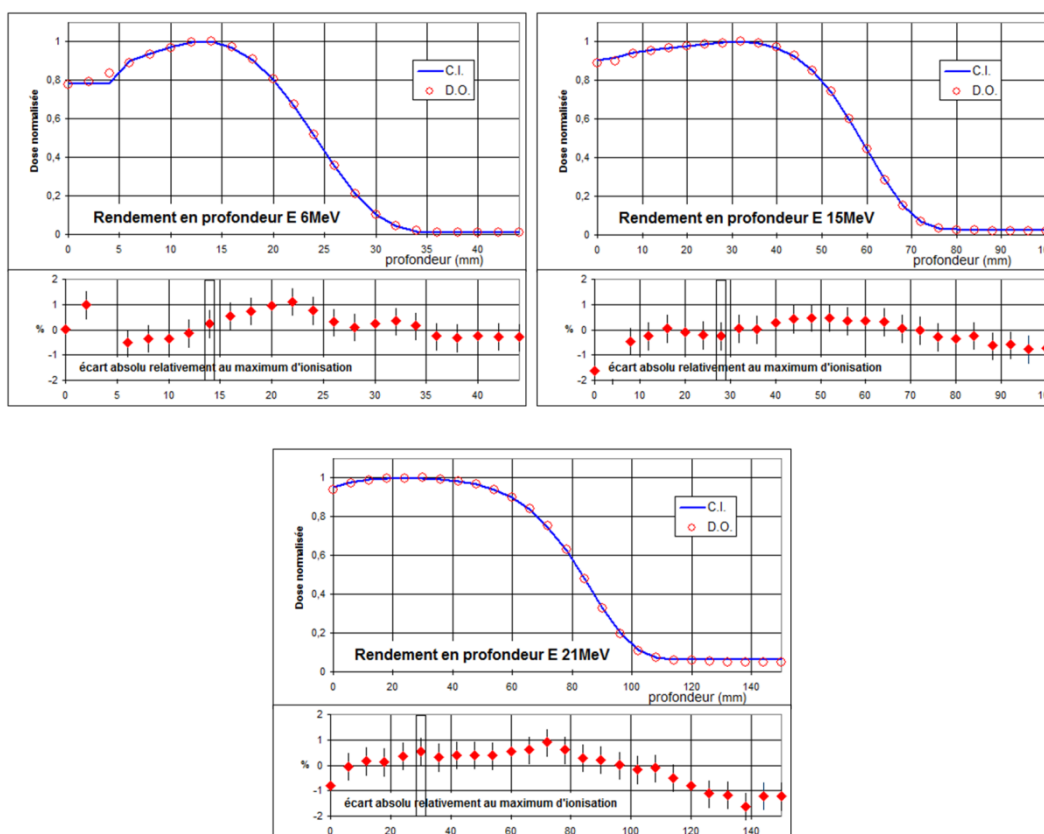
[Fig 2.12] Comparaison des rendements dans l'eau du DosiPoint et d'une chambre d'ionisation
Sous faisceaux d'X de 6, 15 et 25MV

Les écarts entre le dosimètre optique et la chambre d'ionisation restent dans une fourchette de $\pm 1\%$ lorsqu'on dépasse les premiers millimètres de la voie d'entrée.

II.2.c- Electrons

L'aspect le plus spectaculaire du DosiPoint, que nous avons mis en évidence pour la première fois, bien qu'il fût suggéré par la théorie des cavités, est son indépendance à l'énergie des électrons qui le traversent. Ce point précis est mis en évidence lorsqu'on cherche à faire la dosimétrie de faisceaux d'électrons. Une chambre d'ionisation, dans ces conditions de mesure, nécessite une correction de sa lecture en fonction de la profondeur et de l'énergie d'accélération, ceci afin d'exprimer sa lecture en Gy. Cette correction pouvant atteindre une dizaine de pourcents sur la profondeur d'un rendement d'électrons de 15MeV. Le dosimètre à scintillateur plastique ne nécessite, quant à lui, aucune correction.

J'ai reporté sur la figure 2.13 des rendements en profondeur obtenus directement avec le dosimètre optique, ceci pour des faisceaux d'électrons de 6MeV, 15MeV et 21MeV. Ceux mesurés par la chambre d'ionisation sont corrigés en employant la formulation de Burns (voir protocole TRS398).



[Fig 2.13] Comparaison des rendements dans l'eau du DosiPoint et d'une chambre d'ionisation
Sous faisceaux d'électrons de 6, 15 et 21MeV

Là encore, l'accord entre chambre d'ionisation (corrigée sur son rendement pour exprimer la dose en Gy) et dosimètre optique est excellent et reste dans la gamme $\pm 1\%$.

II.3- Conclusions

En tous points des rendements, l'incertitude combinée est inférieure ou de l'ordre de 1%, ceci quelle que soit la nature des particules utilisées ou leur énergie et les conditions d'irradiation (champ, DSD, ...), ce qui correspond au cahier des charges d'un équipement de dosimétrie clinique de bonne facture.

Deux autres versions du DosiPoint ont été réalisées et testées.

La première, par Anne-Marie Frelin, devait permettre de vérifier la possibilité d'utiliser un capteur emCCD en lieu et place du photodétecteur. L'emCCD étant beaucoup plus sensible que le photodétecteur silicium, cela nous a permis de réduire le volume de scintillateur à $\approx 1\text{mm}^3$ tout en conservant un niveau de performances identique à la version à base de photodiodes. Compte tenu du coût d'un capteur emCCD, il s'agissait bien là d'un coup d'essai sur l'usage d'un système d'imagerie en dosimétrie. Un tel équipement n'était pas envisageable d'un point de vue industriel.

La seconde version a été conçue, réalisée et testée par Cathy Fontbonne, alors chez ELDIM. Beaucoup plus ambitieuse, elle devait servir de démonstrateur à l'industriel. Ce DosiPoint était toujours basé sur un scintillateur couplé à sa fibre de transmission, mais le système de lecture a été refondu pour en faire un produit robuste. Cathy a développé une véritable optique miniature permettant de focaliser au mieux la lumière issue de la fibre sur une petite caméra CMOS (refroidie pour en améliorer ses performances et sa stabilité). L'équipement a été testé au centre François Baclesse mais n'a pas été commercialisé pour des raisons qui apparaîtront plus tard.

Nous avons donc développé avec succès une nouvelle technologie de dosimétrie. Simple et efficace, elle n'a pas été commercialisée. D'autres auteurs se sont essayés, également avec succès, à la dosimétrie par fibre optique scintillante et pour autant que je sache, il n'existe toujours aucun produit de ce type sur le marché.

Peut-être pouvons-nous tenter d'apporter ici quelques réflexions sur cet état de fait :

- En premier lieu, le principal intérêt de la dosimétrie par fibre optique plastique est sa stricte équivalence eau. Cet avantage s'exprime lors de la mesure de rendements sous faisceaux d'électrons mais disparaît lorsqu'on parle des faisceaux de photons qui sont majoritairement utilisés en traitement.
- Ensuite, la fibre est électriquement neutre et insensible à la température, ce qui pourrait en faire un outil pour la dosimétrie in vivo (dans le patient), mais cette activité est peu répandue.
- Enfin, pour toutes les autres situations, des détecteurs aux performances à peu près équivalentes et surtout aux défauts certes éprouvés, mais connus, existent.

Ainsi, la niche pour un produit à base de scintillateurs plastiques est donc très étroite et les retours sur investissement peu probables. Si un grand industriel de la dosimétrie comme PTW n'a pas daigné s'intéresser au sujet, ça n'est certainement pas une PME telle qu'ELDIM, sans aucune connaissance du milieu de la radiothérapie, qui pouvait espérer percer sur ce produit. Bien entendu,

l'analyse est toujours facile lorsqu'elle est faite rétrospectivement et je tiens à remercier Thierry Leroux pour la confiance qu'il m'a toujours accordée.

Publication relatives au DosiPoint :

Fontbonne J-M., « *Conception et réalisation d'un dosimètre à scintillation adapté à la dosimétrie de faisceaux de rayonnements ionisants en radiothérapie* », Thèse de l'Université de Caen (2002).

Fontbonne, J.M., Iltis, G. ; Ban, G. ; Battala, A. ; Vernhes, J.C. ; Tillier, J. ; Bellaize, N. ; Le Brun, C. ; Tamain, B. ; Mercier, K. ; Motin, J.C., « *Scintillating fiber dosimeter for radiation therapy accelerator* », IEEE Trans. Nucl. Sci. 49, 2223-2227 (2002).

Frelin, A.-M., Fontbonne, J.-M. ; Ban, G. ; Batalla, A. ; Colin, J. ; Isambert, A. ; Labalme, M. ; Leroux, T. ; Vela, A., « *A new scintillating fiber dosimeter using a single optical fiber and a CCD camera.* », IEEE Trans. Nucl. Sci. 53 (2006) 1113-1117

Frelin AM, Fontbonne JM, Ban G, Colin J, Labalme M, Batalla A, Isambert A, Vela A, Leroux T., « *Spectral discrimination of Cerenkov radiation in scintillating dosimeters.* », Med Phys. 2005 Sep;32(9):3000-6.

Brevet relatif au DosiPoint :

Fontbonne J.M., Iltis G. ,Tamain B. et al , « *Procédé de mesure de dose d'irradiation par un faisceau d'un rayonnement ionisant susceptible de créer du rayonnement Cerenkov* », EP1368674.2002

III- Dosimap

Anne-Marie Frelin, Jean-Marc Fontbonne, Jean Colin (LPC-Caen)

Alain Batalla, Antony Vela (CLCC François Baclesse)

Thierry Leroux, Maïté Braud, Véronique Collomb-Patton, Pierre Bauer (ELDIM)

Bien qu'initié à la suite des avancées du DosiPoint, le DosiMap en diffère par de nombreux aspects.

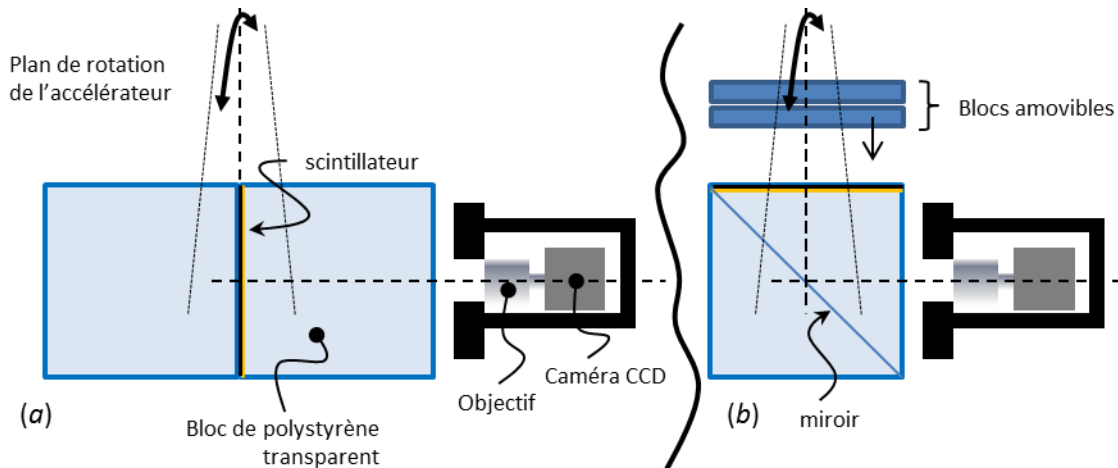
L'objet de cet appareil était de parvenir à réaliser la mesure d'un rendement de dose en deux dimensions, ceci de façon très efficace (à l'instar d'un film radiologique, mais sans en présenter les inconvénients) et en temps réel.

Pour cela, compte tenu de ce qui avait été appris sur DosiPoint, il aurait suffi de placer un film de scintillateur dans un fantôme transparent et de regarder briller l'ensemble sous l'effet des rayonnements ionisants. La méthode colorimétrique était un excellent candidat pour effectuer la mesure. Le développement de cet appareil, initié en 2003, a fait l'objet de la thèse d'Anne-Marie Frelin (soutenue en octobre 2006) mais son perfectionnement a continué jusqu'en 2008, principalement entre les mains de Véronique Collomb-Patton.

III.1- Généralités

III.1.a- Configurations du DosiMap

Deux enveloppes du produit sont présentées Fig. 2.14. Celle de gauche (a) a été étudiée lors de la thèse d'Anne-Marie et celle de droite (b) a fait l'objet des études finales de l'appareil avec ELDIM.



[Fig 2.14] Les deux « géométries » du DosiMap

Le plan scintillant ($25 \times 25 \text{ cm}^2$ par 2mm d'épaisseur), destiné à « matérialiser » la distribution de dose en 2D, est situé dans un fantôme transparent de polystyrène. Il est observé par une caméra CCD. L'ensemble est dans le noir absolu.

En dépit de l'orientation différente du scintillateur, les deux équipements permettent de faire des mesures comparables, pourvu qu'on oriente l'accélérateur de 90° et qu'on ajoute une quinzaine de cm de polystyrène au-dessus de la seconde version pour obtenir des rendements en profondeur. Notons que la version (b) permet de mesurer des coupes à différentes profondeurs, ce qui n'est pas possible avec (a). Par ailleurs, hors blindage de la caméra, la version (b) « économise » 16kg de plastique, ce qui n'est pas négligeable lorsqu'on a affaire à un équipement qui dépasse la quarantaine de kilogrammes¹¹ (principalement à cause du blindage de la caméra).

III.1.b- Fantômes

Le choix de blocs de polystyrène a été guidé par deux impératifs :

- Il fallait en premier lieu que le fantôme soit transparent pour laisser passer la lumière de scintillation
- Il fallait également que celui-ci soit équivalent tissus au sens du fantôme, à savoir atténuer et diffuser les rayonnements incidents comme l'aurait fait un fantôme d'eau, par exemple.

C'est précisément le cas du polystyrène « crystal » qui présente ces deux propriétés en dépit d'une densité de l'ordre de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$.

¹¹ Cet aspect a été le principal reproche qui a été fait au DosiMap, uniquement, il faut bien le noter, par les personnes qui ne l'ont jamais utilisé !

Dans la configuration (b), le cube de polystyrène a été coupé sur la diagonale et recouvert d'un miroir d'argent déposé par évaporation avant d'être réassemblé.

III.1.c- Optique

L'optique de DosiMap a souvent soulevé des questions lors des diverses présentations de l'équipement. Nous verrons plus bas que la quantité de lumière disponible était particulièrement faible et si la tentation d'en rejeter la faute sur une « mauvaise » optique était légitime, la raison et surtout la physique nous imposent des limites qu'il faut bien accepter.

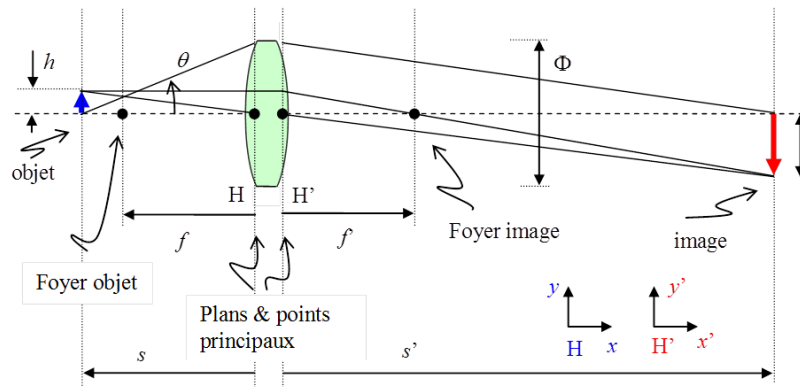
Un objectif orthocentrique est en premier lieu défini par deux grandeurs, sa focale et son nombre d'ouverture.

Les amateurs de photographie savent bien que le nombre d'ouverture gouverne simultanément les deux paramètres que sont la profondeur de champ et la luminosité et que, plus petit est le nombre d'ouverture, plus faible est la profondeur de champ, mais plus grande est la quantité de lumière parvenant au foyer image de l'appareil.

Nous commencerons par dimensionner la focale et nous examinerons ensuite ce qu'il est possible de faire pour la quantité de lumière.

• Focale

Quelle que soit la complexité de l'optique placée devant une caméra, elle se résume, d'un point de vue géométrique, à la définition de ses plans principaux et de sa focale, comme cela est représenté sur la figure 2.15.



[Fig 2.15] représentation des grandeurs géométriques intervenant dans l'analyse d'une optique centrée

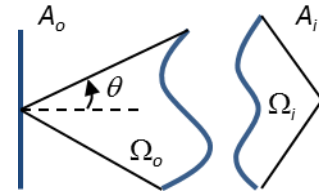
La focale f de l'objectif dépend uniquement de la distance s du plan objet au plan principal objet et du grandissement m désiré (négatif ici) :

$$f = \frac{-m \cdot s}{1 - m} \quad (2.22)$$

En prenant la décision de placer la caméra à 50cm de l'axe faisceau (pour des raisons de radioprotection de l'équipement, il n'était pas raisonnable de s'approcher plus près) et d'observer le plan scintillant de 25cm de côté sur un capteur de 1cm de côté, nous avons forcément une focale très courte, inférieure à 19mm.

- *Conservation de l'étendue géométrique*

Bien que moins connu que dans d'autres domaines de la physique, l'optique géométrique possède aussi une Loi de conservation dite de « l'étendue géométrique ». Dans sa version simplifiée, celle-ci nous apprend que, sans préjuger de la qualité du résultat (concernant les aberrations géométriques, le vignetage ou la limite de diffraction), la lumière produite par un objet de surface A_o , dans un angle solide Ω_o vers un système optique quelconque, ne peut parvenir sur un plan image de surface A_i , que sous un angle solide Ω_i vérifiant :



[Fig 2.16] conservation de l'étendue géométrique de la surface A_o vers la surface A_i

$$A_o \cdot \Omega_o = A_o \cdot 2\pi \cdot (1 - \cos(\theta)) = A_i \cdot \Omega_i \quad (2.23)$$

C'est la Loi de conservation de l'étendue géométrique. Elle découle en fait de la conservation de la puissance lumineuse lors du transport.

Le grandissement étant défini par le choix du capteur CCD et par la dimension du scintillateur. Comme il n'est pas possible de dépasser un angle solide de $2\pi \sin^2(\theta)$ du côté image, il en résulte que l'angle θ maximal vaut ici $3,2^\circ$ (à comparer à la conduction dans une fibre optique plastique sur 30° !). Seuls 0,08% de la lumière de scintillation produite peut parvenir au capteur CCD. Notons que dans ces conditions, le CCD ne fait plus l'image du scintillateur, il se contente juste de recevoir toute la lumière qui en est issue !

- *Nombre d'ouverture de l'objectif*

En pratique, concernant un système d'imagerie, la conservation de l'étendue géométrique est encore très optimiste. Les microscopistes utilisent parfois des objectifs ouverts à 0,9, mais ces derniers nécessitent que la lentille frontale soit en contact au moyen d'un liquide d'indice avec l'objet d'étude, sinon la lame d'air présente entre l'objet et l'objectif suffit à produire de la diffraction sur les images. En définitive, c'est cette limite de diffraction qui interdit, lorsque l'objet est à l'air, de descendre en dessous d'une ouverture de l'ordre de 1,4 (sinon, un point de l'objet se transforme en cercles concentriques clairement visibles, d'autant plus grands que l'ouverture est faible).

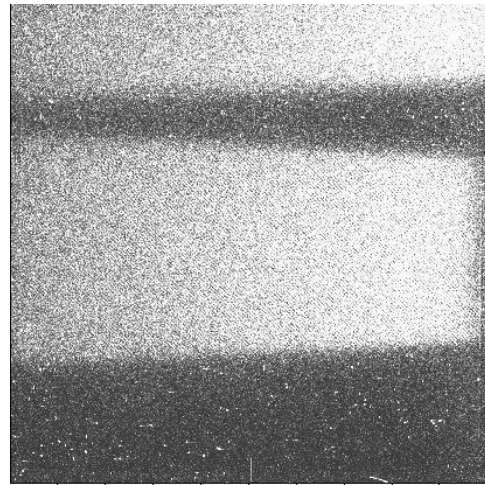
Le nombre d'ouverture, noté $f/\#$ correspond au rapport de la focale au diamètre apparent de l'objectif, à travers lequel la lumière provenant de l'objet parvient toujours à l'image. La quantité de lumière perçue croît bien entendu avec l'inverse du carré du nombre d'ouverture. L'objectif développé par Thierry Leroux avait un nombre d'ouverture de 1,75. Ce choix est un compromis entre deux notions contradictoires, à savoir conserver le maximum de lumière et limiter le vignetage dû à l'augmentation de l'angle d'incidence moyen sur les bords de l'image (inévitables à 1,4). Cela réduit encore l'angle de réception de la lumière à $0,62^\circ$, ce qui conduit à une transmission de l'ordre de $3 \cdot 10^{-5}$ du scintillateur vers le CCD...

Ce dernier chiffre est ridiculement faible, mais il est malheureusement incontournable.

III.1.d- Capteur CCD

Le choix du capteur CCD a été guidé par des considérations relativement simples. En premier lieu, comme nous venons de le voir, celui-ci doit être « grand » pour conserver un peu de luminosité à l'ensemble¹². Ensuite, il doit être peu bruité car c'est en partie le bruit d'acquisition qui va dégrader l'incertitude de mesure. Enfin, il doit être capable de cadences d'acquisition élevées pour limiter un phénomène dont nous n'avons pas encore parlé, les impacts des rayonnements diffusés.

Même si la dose, hors de l'axe faisceau est « faible », il faut entendre ce dernier mot relativement à 1Gy ! Une caméra placée sans précautions à 50cm de cet axe se voit constellée d'impacts à raison de plusieurs dizaines de milliers de coups par seconde et par centimètres carrés, répartis sur sa surface (Fig. 2.17). Ces impacts débordent partiellement sur les pixels voisins et très rapidement, dix pourcents de la surface produisent des mesures erronées toutes les secondes.



[Fig 2.17] une image type obtenue avec DosiMap. Les points blancs sont les « impacts » des rayonnements diffusés.

Cette situation est intolérable et le premier moyen pour limiter le nombre d'impacts est de protéger le capteur en le blindant avec du plomb. Anne-Marie Frelin a mené l'étude d'un blindage optimal permettant de réduire le nombre de pixels touchés à un millier pour une masse de 20kg.

La protection passive étant en place, il ne reste qu'à éliminer les impacts restants, et c'est ici qu'entre en jeu la cadence d'acquisition. Plus elle est élevée, moins d'impacts il y a dans une image. On peut donc raisonnablement espérer que, sur la zone touchée par un impact, l'image précédente ou la suivante soient exemptes de problème. Cela permet de « réparer » la portion d'image endommagée en prélevant sur ces dernières l'équivalent de la zone neutralisée. Cette stratégie suppose bien entendu que les images ne bougent pas au cours du temps, ce qui n'est pas vrai en pratique. Ceci étant l'erreur commise ici s'est toujours avérée plus faible que les autres sources d'incertitudes de mesure.

En définitive, le choix adopté pour le DosiMap a consisté à utiliser un capteur emCCD (electron multiplier CCD, encore nommé CCD à comptage de photons) à transfert de trame¹³, de 1cm² comprenant 1Mpixels (chaque pixel représentant 250µm dans le plan objet), cadencé à 10 images par seconde.

Comparativement à un capteur CCD conventionnel, l'emCCD, soumis à un flux lumineux donné, présente un facteur de bruit en excès (*noise excess factor*) de 1,4 (dû au spectre de photon unique exponentiel décroissant qu'il génère), ce qui signifie qu'il mesure, par exemple, 1000 photons,

¹² Outre le nombre de pixels, quand on achète un appareil photo numérique (APN), il faut surtout être attentif à la surface du capteur. A qualité d'optique identique, un bon APN doté d'un capteur APS de près de 400mm² est dix fois plus lumineux que n'importe quel capteur équipant les petits appareils compacts de surface typiquement de l'ordre de 40mm²... à méditer !

¹³ Cette approche limite le « smearing » qui apparaît lorsqu'un déversement du faisceau se produit pendant le vidage du capteur

non pas à $33(=\sqrt{1000})$ près, mais plutôt avec une incertitude de $44(=\sqrt{2} \cdot \sqrt{1000})$ photons. D'un autre côté, un très bon capteur CCD présente un bruit de lecture électronique de l'ordre de quelques électrons pour chaque pixel et pour chaque lecture, là où le bruit de lecture d'un emCCD est inférieur à 0,1 électron par pixel pour chaque lecture. Par conséquent, lorsque l'on souhaite de la haute précision sur de faibles flux lumineux et qu'on peut attendre, il vaut mieux choisir un capteur CCD. Si, comme c'est le cas pour cette application, la cadence d'échantillonnage est importante, il vaut mieux recourir à l'emCCD.

III.2- Méthode de mesure

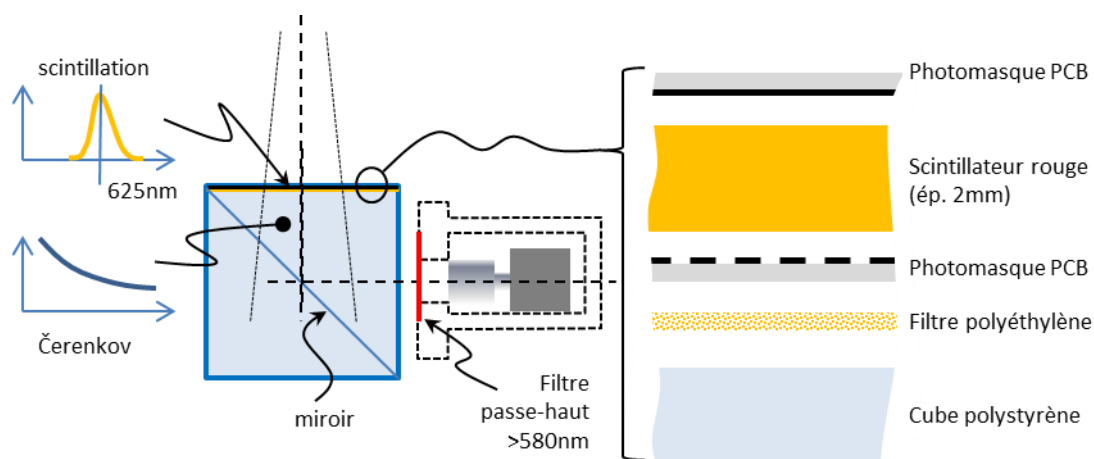
III.2.a- Déconvolution dose vs Čerenkov

Comme cela a été mentionné plus haut, il aurait été très satisfaisant d'utiliser la méthode colorimétrique pour déconvoluer la dose du Čerenkov et cette approche a été essayée lors de la thèse d'Anne-Marie Frelin. En pratique, elle fonctionne moins bien que l'adaptation de la méthode soustractive. En effet, l'image Čerenkov n'est pas spatialement corrélée à la dose et une bonne partie de son rendement est produite très près de la sortie optique des cubes. Ces derniers, à l'instar de la fibre optique, produisent une atténuation le long du trajet optique qui dépend de la longueur d'onde (cf Fig 2.6). Cela se traduit, pour le rayonnement Čerenkov par une atténuation différentielle qui dépend de l'endroit où la lumière a été produite. Cet effet différentiel introduit une non-linéarité dont la conséquence est que le spectre observé change de forme, ce qui décorrèle partiellement la mesure dans le bleu de la mesure dans le vert (par exemple). La conséquence est l'induction d'une erreur sur la mesure de dose clairement visible sur les bords de rendements.

Pour contourner ce problème, Pierre Boher a proposé de retourner à une version imageante de la méthode soustractive, dont Anne-Marie Frelin a montré qu'elle ne présentait pas ce genre de défaut. Cette version consistait à intercaler un motif de modulation entre le scintillateur et le cube, puis à démoduler et redresser l'image pour extraire la seule scintillation. Notons par ailleurs qu'elle ne nécessite pas de multiplexage en longueur d'onde au niveau du capteur CCD, ce qui a quand même pour avantage de simplifier l'imagerie. C'est cette approche que nous allons exposer maintenant.

- *Le sandwich*

Suite aux nombreux essais effectués, nous sommes parvenus à la conclusion que la meilleure solution consistait à utiliser l'empilement de matériaux représenté Fig. 2.18 (les colles d'indice entre les éléments ne sont pas représentées).



[Fig 2.18] L'un des aspects les importants du DosiMap réside dans le « sandwich » entourant le scintillateur

Examinons les raisons de ce choix :

- *Couleur du scintillateur*

S'agissant d'une méthode soustractive, les seules considérations à prendre en compte consistent à minimiser la quantité de rayonnement Čerenkov sous le spectre de scintillation, tout en prêtant attention à la transmission à travers les 20cm de polystyrène et en conservant une efficacité quantique maximale au niveau du capteur CCD. Le choix logique pour le DosiMap était donc un scintillateur rouge (ici UPS975R) d'indice de réfraction 1,57.

- *Photomasques PCB*

Les photomasques PCB sont généralement utilisés pour l'impression des circuits imprimés (les motifs noirs sont parfaitement opaques). Leur indice de réfraction est de 1,51, soit légèrement plus faible que celui du scintillateur ou du cube de polystyrène ($n=1,58$). La conséquence est la suivante : une partie de la lumière Čerenkov produite dans le cube, dirigée vers le scintillateur, est réfractée vers le capteur CCD, typiquement, de l'ordre de 0,5%, comme cela a été montré au §II.1.a.

Si nous avons orienté le masque vers le cube, il aurait modulé la lumière Čerenkov comme un (mauvais) miroir sur les parties transparentes en atténuant celle-ci sur les parties sombres. La lumière aurait alors été analysée par le système comme provenant du scintillateur (puisque modulée sur le même motif spatial). En plaçant les motifs sombres côté scintillateur, nous avons minimisé cet effet (il y a un film entre le matériau principal du photomasque et le masque proprement dit).

La raison du masque totalement opaque collé à l'arrière suit la même logique. Si nous avons peint l'arrière du scintillateur en blanc (pour augmenter le rendement de lumière), la lumière provenant du cube, passant à travers les zones transparentes du masque avant, aurait été diffusée et donc modulée par le masque, exactement comme la scintillation. Nous avons neutralisé cet effet en absorbant toute la lumière rayonnée vers l'arrière, au prix d'une perte de 50% de la scintillation.

Nous avons essayé plusieurs types de masques (damier ou bandes diagonales ; binaires ou modulés) avec différents pas spatiaux. En définitive, c'est essentiellement la technique de démodulation/redressement qui gouverne le choix du type (damier pour une démodulation SIN/COS, bandes pour une démodulation par transformée de Hilbert).

- *Filtre polyéthylène*

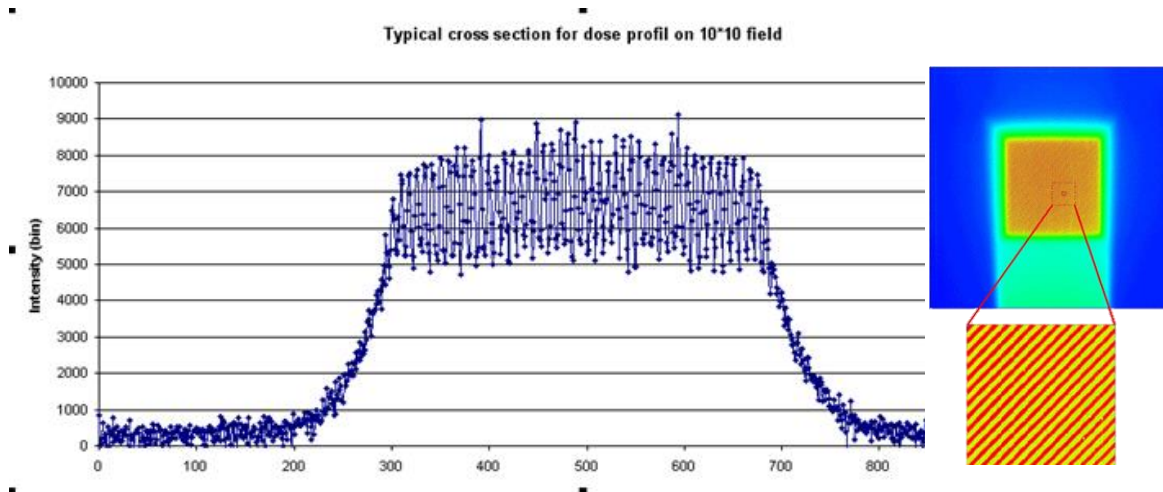
La lumière Čerenkov est très intense au sein du cube de polystyrène et elle contient une grande quantité de photons de faibles longueurs d'ondes, susceptible d'exciter le scintillateur. Celui-ci aurait alors émis de la lumière rouge, produite par excitation Čerenkov, et qui se serait retrouvée modulée comme la scintillation que l'on souhaite mesurer. Pour éviter cela, nous avons placé un film de polyéthylène qui ne laisse passer que la lumière de scintillation, au-delà de 600nm. La lumière bleue venant du cube est absorbée par le filtre et la lumière rouge le traverse, mais est absorbée par le photomasque PCB arrière.

- *Filtre caméra*

Enfin, la lumière parvenant à l'optique de la caméra contient aussi bien de la scintillation spatialement modulée dans le rouge, que du rayonnement Čerenkov de spectre étendu. Comme nous ne travaillons que sur la partie rouge du spectre, nous avons placé un filtre interférentiel devant l'optique pour éliminer la partie bleue-verte de la lumière Čerenkov, qui n'apporte aucune information mais qui dégrade le rapport signal à bruit (à cause du bruit photonique).

- *Scintillation vs Čerenkov*

En définitive, les images et coupes obtenues avec l'appareil ressemblent à l'exemple Fig. 2.19. La coupe est obtenue pour 1,7UM (17mGy) et l'image sur 1,8Gy.



[Fig 2.19] à droite, une image type obtenue avec DosiMap (en fausses couleurs) et une coupe horizontale de cette image (à gauche). Le Čerenkov présente un niveau moyen de 5000bins alors que la scintillation (que l'on voit sur la modulation sinusoïdale) représente 3000 bins pic à pic.

On distingue très clairement la modulation de la scintillation et le fond Čerenkov qui parviennent au capteur CCD.

III.2.b- Flot de calcul du DosiMap

Pour le moment, l'image (ou une coupe de cette image) s'écrit :

$$I = \check{C}(x) + S(x) \cdot \frac{(1 + \sin(2\pi \cdot \nu \cdot x + \Phi))}{2} \quad (2.24)$$

I , intensité lumineuse

\check{C} , quantité de rayonnement Čerenkov

S , quantité de lumière de scintillation

ν , fréquence spatiale du modulateur

Φ , phase du modulateur

x , position sur l'image

Seule la quantité $S(x)$ (proportionnelle à la distribution de dose) nous intéresse. Pour remonter à cette fonction, il est nécessaire d'opérer une démodulation et une opération de redressement. L'opération de démodulation consiste, de façon générale, à faire passer le signal $I(x)$ à travers deux multiplieurs, l'un en sinus et l'autre en cosinus :

$$\begin{aligned} I_{\cos} &= \check{C} \cdot \cos(2\pi \cdot \nu \cdot x) + \frac{S(x)}{2} \cdot \cos(2\pi \cdot \nu \cdot x) + \frac{S(x)}{4} \cdot \sin(4\pi \cdot \nu \cdot x + \Phi) + \frac{S(x)}{4} \cdot \sin(\Phi) \\ I_{\sin} &= \check{C} \cdot \sin(2\pi \cdot \nu \cdot x) + \frac{S(x)}{2} \cdot \sin(2\pi \cdot \nu \cdot x) - \frac{S(x)}{4} \cdot \cos(4\pi \cdot \nu \cdot x + \Phi) + \frac{S(x)}{4} \cdot \cos(\Phi) \end{aligned} \quad (2.25)$$

On élimine ensuite, pas filtrage passe-bas, en coupant à $\nu/2$, par exemple, les composantes à hautes fréquences et il reste :

$$\begin{aligned} I_{\cos} &= \frac{S(x)}{4} \cdot \sin(\Phi) \\ I_{\sin} &= \frac{S(x)}{4} \cdot \cos(\Phi) \end{aligned} \quad (2.26)$$

Signal sur lequel on opère le redressement :

$$I_{\text{scint0}} = \sqrt{I_{\cos}^2 + I_{\sin}^2} = \frac{|S(x)|}{4} \quad (2.27)$$

Qui donne très précisément la quantité que nous recherchons.

Le flot de calculs de DosiMap est bien plus complexe que cette description. Il est complètement illustré en Annexe II. Il mène, de la même façon au résultat escompté, à savoir, la production d'une image de la scintillation seule, et après calibration, de la distribution de dose. Nous allons maintenant décrire la technique de calibration utilisée.

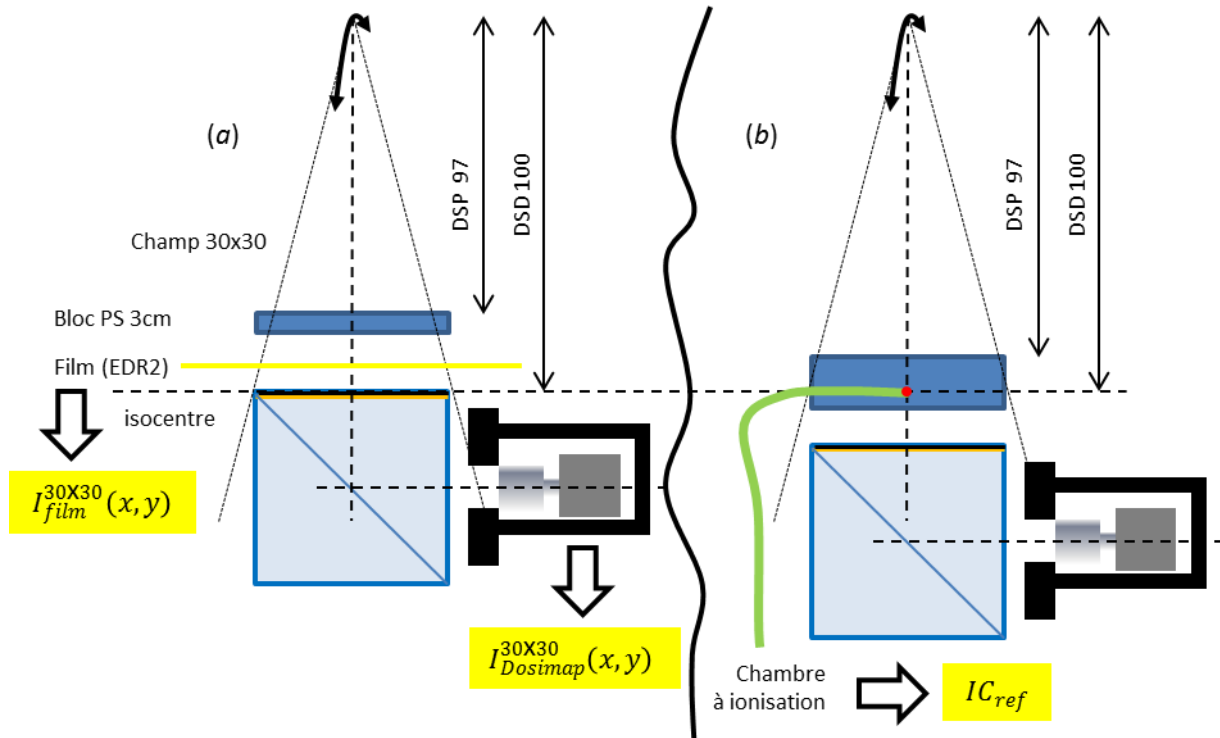
III.2.c- Calibration

La calibration est l'opération fondamentale qui permet de passer d'un système d'unités arbitraires aux unités physiques souhaitée. C'est souvent lors de cette étape ultime qu'on peut décider si un appareil fonctionne ou pas. Elle doit être pensée pour être robuste et simple. « Simple » pour le DosiPoint où l'on ne calibrerait qu'un « pixel », elle aurait pu être d'une complexité redoutable pour le

DosiMap. Voici donc la solution que j'ai proposée et qui a servi à l'établissement des résultats décrits plus bas.

La calibration fait intervenir deux étapes (représentées sur la Fig. 2.20) :

- On place le scintillateur à l'isocentre de l'accélérateur (donc en DSD¹⁴ 100), on place au-dessus un film dosimétrique, par exemple un EDR2 qui se trouve lui-même en DSD100. On ajoute une plaque de polystyrène de 3cm d'épaisseur (par exemple). On irradie le tout avec un grand champ (30x30 cm² par exemple) sous 200UM en X à 15MV. On obtient deux images acquises simultanément : $I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y)$ et $I_{film}^{30 \times 30}(x, y)$. Le film est ici utilisé en dosimétrie relative sur une plage de dose faible (en fait, principalement la non uniformité de dose en champ 30x30, soit quelques pourcents). Sa réponse est donc principalement gouvernée par son uniformité spatiale qui est généralement excellente. Anne-Marie Frelin a réalisé une étude complète sur le sujet dont la conclusion était que l'incertitude spatiale restait inférieure à 1%.
- On utilise une plaque de polystyrène usinée de façon à ménager un emplacement en son centre pour une chambre d'ionisation calibrée de façon absolue. Cette chambre doit se trouver 3cm en dessous de la surface de la plaque. On descend le lit patient de façon à ce que la chambre se retrouve à l'axe et à l'isocentre de la machine. Le DosiMap est situé en dessous et sert simplement ici de fantôme pour produire la même quantité de rayonnement diffusé que ce qu'il a subi. On irradie la chambre dans les conditions précédentes et on mesure donc la dose absolue IC_{ref} . La seule hypothèse exploitée ici est la répétabilité des unités moniteur de l'accélérateur qui, sur des temps courts est bien meilleure que le pourcent.



[Fig 2.20] calibration de la fonction système du DosiMap en deux étapes

¹⁴ DSD 100: Distance source à détecteur de 100cm

Ces trois informations sont théoriquement nécessaires et suffisantes pour calibrer complètement le DosiMap (modulo les sources d'erreurs et d'incertitudes discutées plus haut). On obtient en effet le jeu d'équations suivant :

$$\begin{aligned} I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y) &= D^{30 \times 30}(x, y) \cdot syst(x, y) \\ I_{film}^{30 \times 30}(x, y) &= D^{30 \times 30}(x, y) \cdot film(x, y) \approx k \cdot D^{30 \times 30}(x, y) \\ IC_{ref} &= D^{30 \times 30}(0,0) \end{aligned} \quad (2.28)$$

Le coefficient de calibration du film, dans les conditions d'irradiation définies est directement extrait :

$$k = \frac{I_{film}^{30 \times 30}(0,0)}{D^{30 \times 30}(0,0)} = \frac{I_{film}^{30 \times 30}(0,0)}{IC_{ref}} \quad (2.29)$$

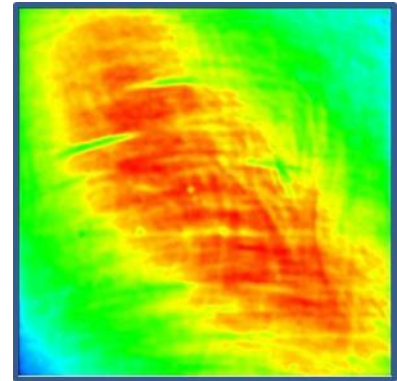
Dès lors, la fonction système du DosiMap est explicitée :

$$syst(x, y) = \frac{I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y)}{D^{30 \times 30}(x, y)} = k \cdot \frac{I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y)}{I_{film}^{30 \times 30}(x, y)} = \frac{I_{film}^{30 \times 30}(0,0)}{IC_{ref}} \cdot \frac{I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y)}{I_{film}^{30 \times 30}(x, y)} \quad (2.30)$$

L'appareil est enfin calibré de façon absolue (pourvu que la chambre le soit) et peut être utilisé dans n'importe quelles conditions. A partir de l'acquisition d'une image quelconque $I_{DosiMap}(x, y)$, on remonte à la dose $D(x, y)$:

$$D(x, y) = \frac{I_{DosiMap}(x, y)}{syst(x, y)} = IC_{ref} \cdot \frac{I_{DosiMap}(x, y)}{I_{DosiMap}^{30 \times 30}(x, y)} \cdot \frac{I_{film}^{30 \times 30}(x, y)}{I_{film}^{30 \times 30}(0,0)} \quad (2.31)$$

La fonction système du prototype développé est exposée Fig. 2.21 (le cyan correspondant à 30% du rouge). On y distingue clairement griffures, flux de colle divers et une variation importante de la réponse sur la première bissectrice probablement due à la perception du masque de modulation (diagonal) par le capteur CCD. C'était un prototype, il a vécu beaucoup d'événements !



[Fig 2.21] fonction système du DosiMap

III.3- Résultats

Compte tenu de la complexité du flot de calcul et des opérations de calibration, il fallait trouver un moyen efficace de se rassurer sur la pertinence de cette construction intellectuelle et donc trouver un « test bench » décorrélant les différents aspects intervenant dans la production de l'image de dose. Tous les résultats qui suivent ont été produits par Véronique Collomb-Patton et Antony Vella lors des dernières séances d'essai du Dosimap sur le prototype photographié ci-dessous :



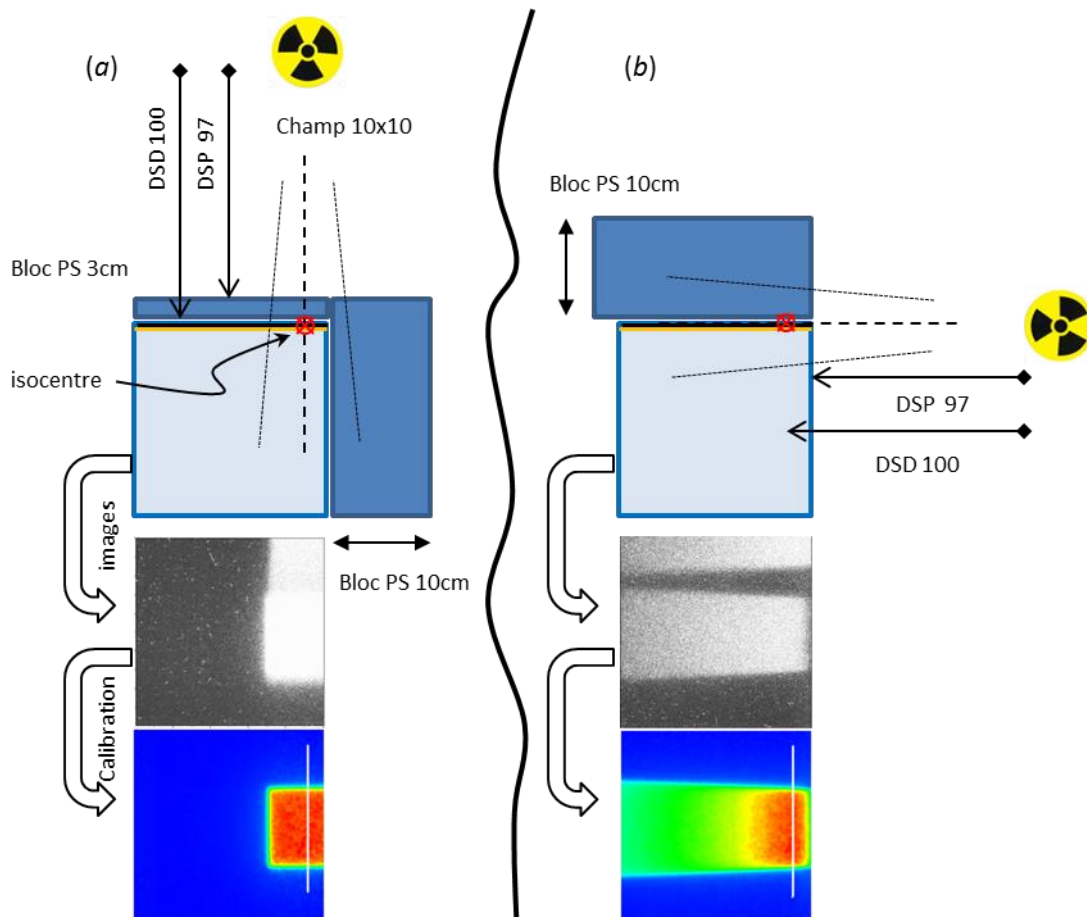
[Fig 2.22] dernier prototype du DosiMap

III.3.a- Insensibilité au rayonnement Čerenkov

Concernant l'insensibilité au rayonnement Čerenkov, il fallait trouver une méthode permettant de générer une quantité de lumière parasite très variable pour une dose donnée parfaitement contrôlée.

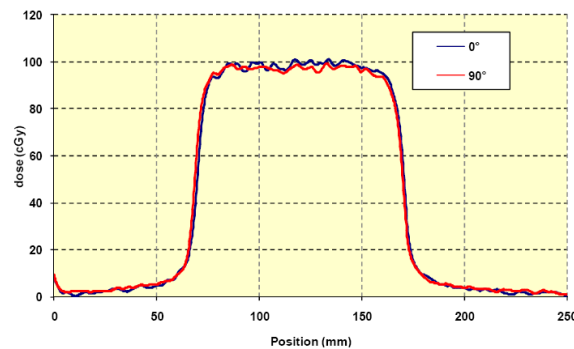
La technique que j'ai proposé est illustrée Fig. 2.23 (attention, les figures sont ici vues depuis la caméra, c'est-à-dire parallèlement à l'isocentre). Elle consistait

- a) à irradier en X15MV, avec 100UM en champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$, le DosiMap, depuis le haut sous 3cm de polystyrène et avec un flanc de polystyrène de 10cm de large, en DSP 97, DSD 100, l'isocentre étant situé à 3cm du bord droit de l'appareil.
- b) ensuite, il suffisait de pivoter l'accélérateur de 90° , placer le bloc de polystyrène de 10cm au-dessus du DosiMap et d'irradier dans les mêmes conditions de faisceau pour avoir les mêmes DSP et DSD, donc la même dose.



[Fig 2.23] ces deux types d'irradiations doivent produire le même résultat sur les coupes du DosiMap

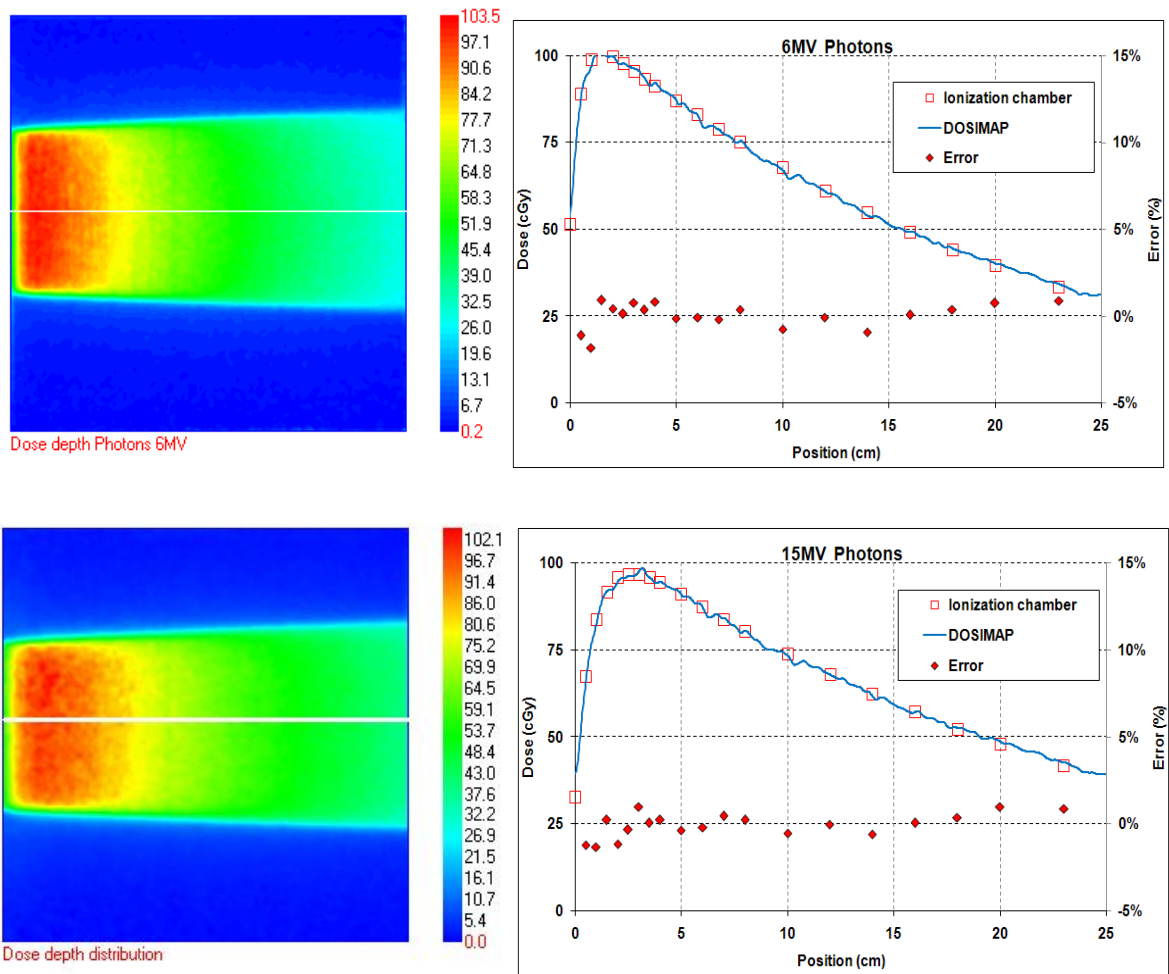
La comparaison des coupes à l'isocentre, matérialisée en blanc sur les images, doit théoriquement donner rigoureusement les mêmes résultats, ce qui peut être vérifié sur le graphe Fig. 2.24. Pourtant, les conditions de production de lumière parasite sont fondamentalement différentes dans les deux cas, comme en témoignent les images non traitées (en noir et blanc sur Fig. 2.23). On constate que l'élimination du rayonnement Čerenkov semble fonctionner à merveille. Les fluctuations sur l'aplat de la coupe sont manifestement partiellement corrélées. Cet aspect sera discuté un peu plus loin.

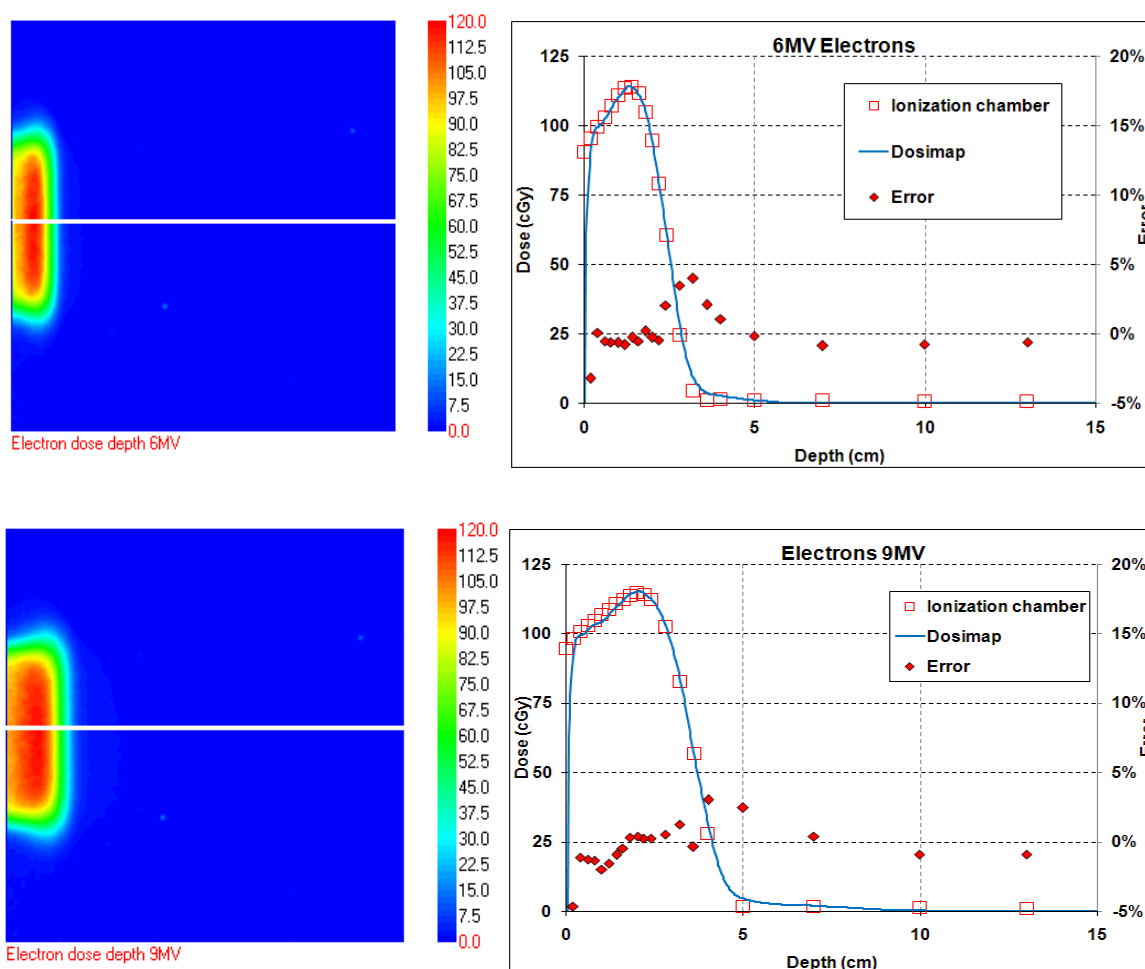


[Fig 2.24] Les coupes du Dosimap, irradié suivant les modalités *a)* et *b)* sont identiques, suggérant que la correction du Čerenkov est bien effectuée

III.3.b- Rendements photons & électrons

Les rendements ci-dessous sont obtenus avec le DosiMap placé sous 10cm de polystyrène, le bras orienté à 90° (comme la configuration (b)). Ils sont comparés, à l'axe faisceau, à des mesures par chambre d'ionisation obtenues dans les mêmes conditions (DSP 100, 100UM, champ 10x10cm²) en faisant varier la profondeur de la chambre dans un fantôme solide de polystyrène et en appliquant la correction de dose déjà exposée pour les électrons.





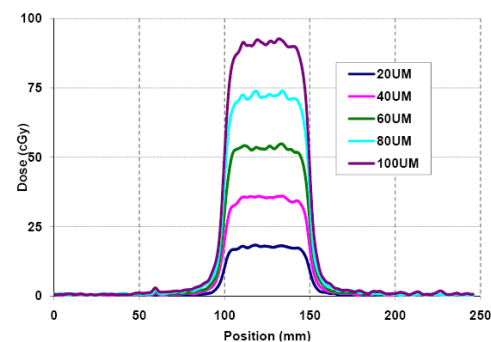
[Fig 2.25] Comparaison à l'axe du rendement en profondeur mesuré par le DosiMap et par une chambre d'ionisation dans un fantôme de polystyrène, sous faisceaux de photons de 6 et 15MV ou d'électrons de 6 et 9MeV

L'accord entre les deux détecteurs (ramené à la dose maximale) est de l'ordre de +/-1,5% dans les zones où l'on peut faire confiance en la lecture de la chambre d'ionisation.

III.3.c- Incertitude sur la dose

L'incertitude de mesure combinée a essentiellement deux origines.

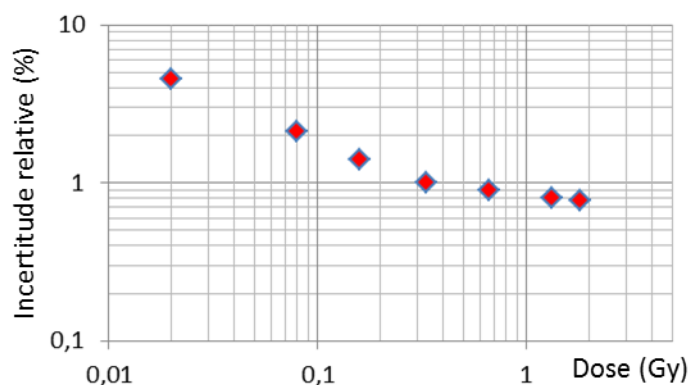
- Les fluctuations sur le nombre de photons incidents. Elles sont proportionnelles à la racine de la dose. Plus la dose est élevée, meilleure est l'incertitude relative.
- Les inhomogénéités spatiales de la fonction système qui affectent toujours spatialement l'image de la même façon. Cette incertitude représentant une fraction constante de la dose mesurée clairement visible sur la Fig. 2.26 où les



[Fig 2.26] Coupes obtenues pour différentes doses

« ondulations » de la coupe sont toujours situées aux mêmes endroits.

Ces deux contributions se retrouvent lorsqu'on trace l'incertitude relative en fonction de la dose (Fig. 2.27). En dessous de 300mGy, le comportement est clairement lié à la limite quantique du nombre de photons incidents avec une décroissance d'une demi-décade par décade de dose, puis l'incertitude reste à un niveau sensiblement constant, de l'ordre de 0,8% au-delà.



[Fig 2.27] Incertitude du DosiMap en fonction de la dose mesurée

III.4- Conclusions

Globalement, sur tous les aspects de l'appareil, les comportements mesurés restent dans l'enveloppe du cahier des charges de la radiothérapie externe. Beaucoup d'autres résultats ont été acquis et n'ont pas été reportés dans ce document. Pour plus d'informations, il convient de se référer aux articles rédigés sur le sujet (voir ci-dessous).

Plus généralement, la création du DosiMap a réellement été une aventure passionnante. Nous avons transformé une idée sympathique en véritable instrument de mesure performant, mais ici encore, nous ne sommes pas parvenus à l'industrialiser. Il convient donc d'essayer de comprendre les raisons de cet échec (relatif tout de même, car c'est incontestablement un succès scientifique et technique).

De façon à impliquer ELDIM au maximum, j'avais décidé de confier la réalisation des prototypes à l'industriel. Cela a été la première cause de difficultés. En effet, au tout début du projet, ELDIM a reçu une énorme commande de ses appareils phare. Ce qui était une très bonne nouvelle pour les uns l'était moins pour l'équipe du laboratoire puisque l'investissement d'ELDIM sur le DosiMap était bien sûr réduit au minimum vital. Le premier prototype a été livré lors de la dernière année de thèse d'Anne-Marie Frelin et a permis de comprendre énormément d'aspects de l'appareil. Le prolongement du projet MAESTRO a motivé le développement du second (et dernier) prototype. Celui-ci, plus robuste, permettait des analyses détaillées de son comportement fin et aurait dû déboucher sur un produit final. La crise économique de 2007 a mis un coup d'arrêt brutal à la R&D médicale chez ELDIM qui s'est reconcentré sur son métier principal, la caractérisation des écrans lumineux. Je ne pense pas qu'à quelque moment, Thierry Leroux ait envisagé cet échec de notre

collaboration. La conclusion est quand même que, plus jamais je n'externaliserai la production des prototypes chez un industriel !

Publications relatives au DosiMap :

Frelin A-M. « *Développement du DosiMap : Instrument de dosimétrie pour le contrôle qualité en radiothérapie* », Thèse de l'Université de Caen (2006).

Frelin AM, Fontbonne JM, Ban G, Colin J, Labalme M, Batalla A, Vela A, Boher P, Braud M, Leroux T., « *The DosiMap, a new 2D scintillating dosimeter for IMRT quality assurance: characterization of two Čerenkov discrimination methods.* », Med Phys. 2008 May;35(5):1651-62.

V. Collomb-Patton, P. Boher, T. Leroux, J.-M. Fontbonne, A. Vela, and A. Batalla, « *The DOSIMAP, a high spatial resolution tissue equivalent 2D dosimeter for LINAC QA and IMRT verification* », Med. Phys. **36**, 317-29 (2009).

Brevet relatif au DosiMap :

Fontbonne J.M., « *Dispositif et procédé d'inspection d'un faisceau ionisant* », EP1509786.2003

Contrôle faisceau pour l'hadronthérapie & la radiobiologie

Ce chapitre est consacré à la présentation de quelques contributions aux équipements et techniques de contrôle faisceau pour la protonthérapie et la radiobiologie.

Le laboratoire s'étant doté, en 2003, d'un nouveau groupe de physique, le groupe « Applications médicales », encore fallait-il investir le domaine plus fondamentalement. L'occasion est arrivée lorsqu'en 2004, le Conseil Régional de Basse Normandie (CRBN) a souhaité développer un centre de traitement en hadronthérapie, le projet Asclepios.

Un groupe de travail pluridisciplinaire s'est créé, dont Jean Colin et moi-même faisons partie, pour produire l'avant-projet sommaire. Concurrent direct et frontal du projet Etoile de Lyon (débuté en 1998), Asclepios a été brutalement interrompu lorsque le gouvernement a décidé que le premier centre de traitement Français serait à Lyon.

Cet échec (temporaire) a quand même eu pour effet de mettre dans les mêmes pièces un nombre important de Caennais qui, s'ils se connaissaient de vue, ne connaissaient que très superficiellement les compétences et savoir-faire de leurs voisins.

C'est ainsi qu'Emmanuel Balanzat, directeur adjoint du CIMAP, nous a fait part de son souhait de doter la ligne D1 de GANIL, utilisée pour les expériences de radiobiologie, d'un système de contrôle faisceau en ligne. Le projet DOSION était né. Le développement et l'étude de cet équipement a été confié à Caroline Pautard dont la thèse a été financée par le CRBN. Je décrirai plus loin le démonstrateur, IBIS.

Entre temps, nous avons été contactés, mi-2007, Jean, Daniel Cussol et moi-même, par Michel Drouet, mandaté par le CRBN pour créer, à Caen, un centre de recherche en hadronthérapie. Le terme de recherche ne faisant pas d'ombre au centre de traitement Etoile, le nouveau projet, Archade pouvait partir sous de nouveaux auspices. Michel Drouet a réussi à s'adjoindre la société IBA qui souhaitait développer un nouveau cyclotron supraconducteur adapté à ce domaine. S'agissant d'un prototype, cette machine était difficilement justifiable pour un centre de traitement mais pouvait parfaitement s'entendre pour un centre de recherche. Pour donner du relief au projet, une nouvelle équipe s'est formée avec un objectif précis, définir le projet de Recherche d'Archade. Cette équipe était constituée, outre Jean Colin, Daniel Cussol et moi-même pour la physique et le contrôle faisceau, d'Eric Baron (jeune jubilant¹⁵ du GANIL) et Marie-Hélène Moscatello pour l'expertise machine, d'Alain Batalla et Alexandro Mazal pour la radiophysique et le treatment planning system, de Pierre Barbey pour la

¹⁵ © Eric Baron. Terme dérivé de l'espagnol, *jubilacion*, signifiant retraite et parfaitement adapté à l'individu !

radioprotection, de Jean-Louis Lefaix et Carine Laurent pour la radiobiologie, et située sous la supervision de Jean Bourhis pour les aspects cliniques. Aujourd'hui, ce groupe s'est élargi et il est supervisé par Jean-Louis Habrand. On ne peut que souhaiter qu'Archade voie le jour (ce qui devrait être le cas, d'après les derniers indicateurs) et cela sera grâce à ses deux chevilles ouvrières, Michel Drouet et maintenant Philippe Lagalle qui est en train de créer une véritable filière industrielle autour de ce domaine.

Cette activité d'agitation intellectuelle et de conseil nous a permis de créer des contacts au sein d'IBA qui, en temps qu'industriel impliqué dans la protonthérapie est certainement le plus à même de préciser les besoins dans ce domaine. C'est lors d'une présentation de nos travaux devant Bruno Marchand, Damien Prieels et Damien Bertrand que s'est amorcée une collaboration fructueuse entre l'industriel et le groupe « Applications Médicales ». IBA savait bien entendu construire des chambres d'ionisation¹⁶, mais les bases conceptuelles de ses appareils étaient plus archaïques que ce que nous pouvions faire. Par ailleurs, ils ne semblaient pas satisfaits de leurs équipements et j'ai très largement changé leur vision du problème. C'est pourquoi IBA nous a intégralement confié la conception des chambres moniteurs de ses centres de traitement. Jérôme Perronnel a été chargé de réaliser ces équipements dont l'étude a constitué une partie de la thèse de Charlotte Courtois. J'ai dirigé ces travaux dont l'objet a été breveté par l'industriel. Jérôme Perronnel est très largement responsable du transfert de technologie vers IBA qui maîtrise à présent ce produit complexe, qui a été fabriqué à plusieurs dizaines d'exemplaires et qui est déployé dans ses centres de traitement.

I- IC2/3-PBS

Charlotte Courtois, Jean-Marc Fontbonne, Jérôme Perronnel, Jean Colin, David Etasse, Benjamin Carniol (LPC-Caen)
Bruno Marchand, Thierry Mertens, Gabriel Krier (IBA)

IC2/3-PBS est issue d'un contrat de collaboration et de recherche établi entre le laboratoire et la société Belge IBA, constructeur de cyclotrons médicaux. Ce moniteur faisceau est destiné à assurer la sécurité des patients sur les traitements protons balayés des centres construits par l'industriel.

Il s'agit, en pratique, d'une série de chambres d'ionisation à air de haute résolution permettant de mesurer, de façon redondante le débit de dose, la position et la forme du faisceau de protons dans les conditions cliniques. Cet équipement est associé au système de déversement. Son électronique transmet les résultats de mesure toutes les 100 μ s, par exemple. Le système vérifie en temps réel l'intégrité des résultats pour s'assurer que le détecteur est opérationnel et il vérifie que la mesure est conforme à ce qui était planifié. En cas de désaccord mineur, il corrige le traitement. En cas de désaccord majeur, lorsque la mesure sort de l'enveloppe permettant la correction, le système de

¹⁶ Pour fabriquer une chambre d'ionisation, il suffit de placer en vis à vis deux plaques conductrices, de mettre une tension entre ces deux plaques (une simple pile suffit) et de mesurer le courant qui circule. L'instrumentation est quelque chose de très simple, en définitive, au moins en première approximation !!!

déversement interrompt le traitement pour la sécurité du patient. En aucun point du patient, la dose administrée ne doit différer de la dose planifiée de plus de 25cGy pour une dose planifiée de 2Gy.

Le moniteur faisceau doit donc être un équipement précis, robuste et fiable. Je commencerai par décrire quelques éléments de conception de ce détecteur avant d'analyser ses performances.

I.1- Le design d'IC2/3-PBS

I.1.a- Cahier des charges

Pour des raisons évidentes de robustesse et de précision de mesure, IC2/3-PBS est constitué de chambres d'ionisation. Pour la simplicité, celles-ci fonctionnent à l'air sec, dont il suffit de mesurer la température et la pression pour corriger la réponse du détecteur.

Dès lors, le cahier des charges pour un tel équipement est relativement standard.

- *Dose*

En premier lieu, le temps de collection des charges doit être conforme aux besoins du système d'acquisition et de contrôle, à savoir ne pas excéder quelques centaines de microsecondes. L'efficacité de collection des charges doit dépasser 99,5% (pour limiter les non-linéarités en débit de dose qu'entraînent les recombinaisons). La répétabilité de mesure doit être meilleure que le pourcent. Le détecteur ne doit pas s'écarter de plus de 1% sur tout le domaine de débit de dose de la machine. Enfin, la mesure de dose doit être redondante, à savoir, réalisée par deux détecteurs rigoureusement indépendants, aussi bien en termes d'alimentation que de voies de mesure.

- *Géométrie faisceau*

Le détecteur doit être capable de mesurer le barycentre et la largeur du faisceau à mieux que 250 μ m.

- *Encombrement*

Les performances décrites jusqu'à présent sont certes classiques, mais parfois difficiles à tenir (cf. DosiPoint & DosiMap). Ici, le détecteur doit présenter une surface active de 32x32cm², ce qui confine à la gageure expérimentale¹⁷ et présente un défi intéressant à relever ! L'épaisseur de l'ensemble ne doit pas dépasser 7cm et sa dispersion angulaire, pour un faisceau de protons de 230MeV, ne doit pas dépasser 1,25mrad.

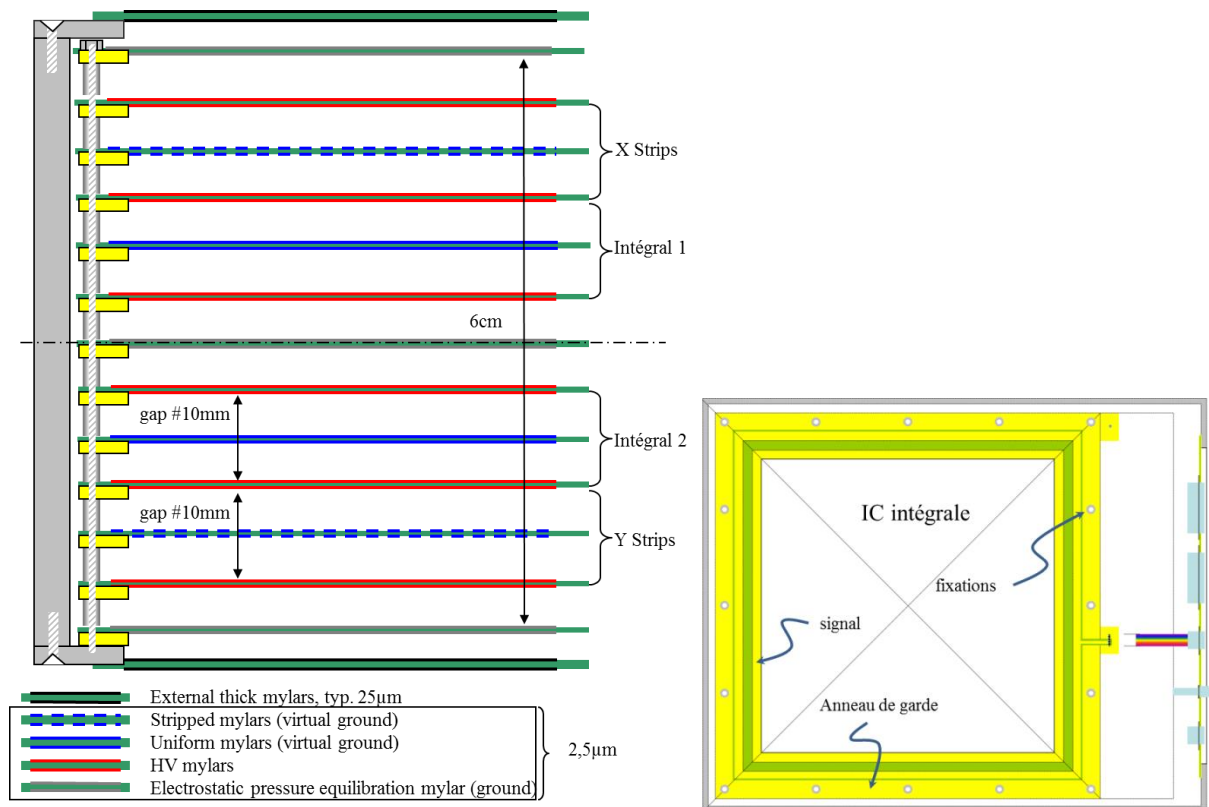
¹⁷ En réalité, le commissioning permet de relâcher certaines contraintes, mais plus les sources d'erreurs sont nombreuses, plus le commissioning est complexe et long et plus les erreurs sont importantes, moins les corrections ont de chance de fonctionner !

I.1.b- Description de l'étude

Ce cahier des charges, converti en produit, consiste à réaliser

- deux chambres d'ionisation à la réponse la plus uniforme possible (chambres intégrales 2 et 3) dont les électrodes sont en mylar aluminisé double face,
- et deux chambres à pistes évaporées de 5mm de large, l'une en X, l'autre en Y (64 pistes par chambre).

Ces chambres ont toutes une épaisseur de gaz de 1cm. La figure 3.1 présente une vue en coupe du détecteur et une vue de dessus:



[Fig 3.1] vue en coupe (à gauche) et de dessus (à droite) de l'IC2/3-PBS

L'empilement est plus complexe que la simple description textuelle ci-dessus. Ce choix a été dicté par deux considérations que nous allons développer car elles constituent les points réellement importants de ce détecteur.

En premier lieu, maintenir une erreur de mesure inférieure au % sur une surface de $32 \times 32 \text{ cm}^2$ a une signification profonde pour une chambre d'ionisation de 1cm d'épaisseur. Il faut qu'en aucun point du détecteur, la différence d'écartement entre les mylars de haute tension qui encadrent le film de mesure, ne dépasse 1% de 1cm, soit $100 \mu\text{m}$.

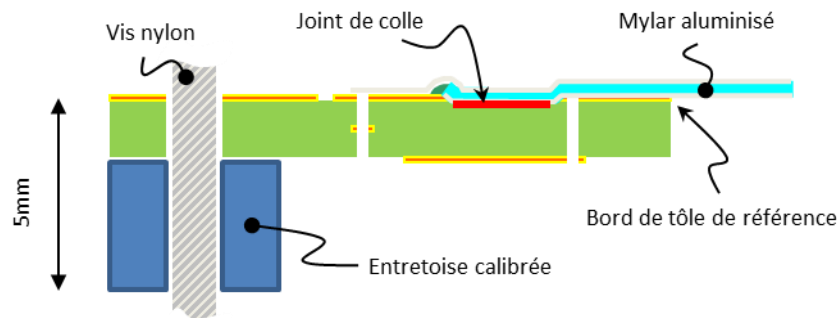
Ensuite, il faut garder à l'esprit que les mylars en regard les uns des autres sont, ou bien à la masse, ou bien à la tension de polarisation. Il s'exerce donc une pression électrostatique qui tend à les

rapprocher, ou tout du moins à les déformer. C'est pour éviter ce problème qu'a été développé l'empilement présenté.

- *Maintien de l'écart sur la surface de la chambre*

Les mylars sont collés sur la tôle de circuit imprimé (PCB) qui permet de récupérer le signal (en vert et jaune sur la figure 3.2). C'est le bord intérieur de la tôle PCB qui définit le référentiel spatial et quand on réalise l'empilement, il faut que le bord de tôle à la haute tension suivant soit exactement à 1cm de cette référence. Pour parvenir à ce résultat, il faut relever au pied à coulisse les épaisseurs de la tôle en chaque trou de fixation et placer, **sous** ce trou, une entretoise dont l'épaisseur compense exactement les 5mm d'écarts entre chaque plan. En réalisant cette procédure, on parvient à aligner les bords de tôle au niveau de précision requis.

Pour éviter que le collage des mylars ne compromette cette construction (l'épaisseur de colle est difficilement contrôlable), ceux-ci sont en appui direct sur l'extérieur de la tôle. Une gorge est aménagée en retrait, gorge dans laquelle on applique la colle avant d'y poser le mylar tendu.

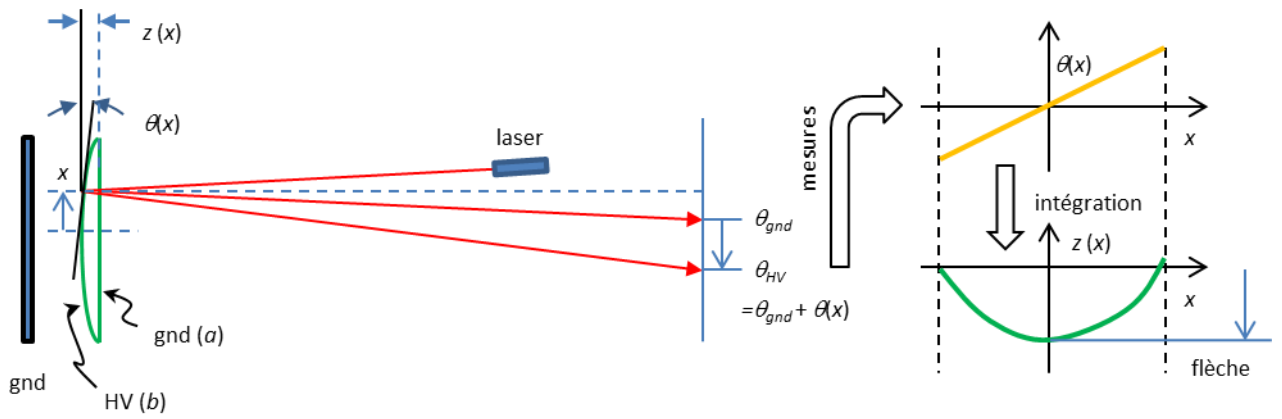


[Fig 3.2] détail d'assemblage du film de mylar sur son support PCB

- *La pression électrostatique, et ses conséquences*

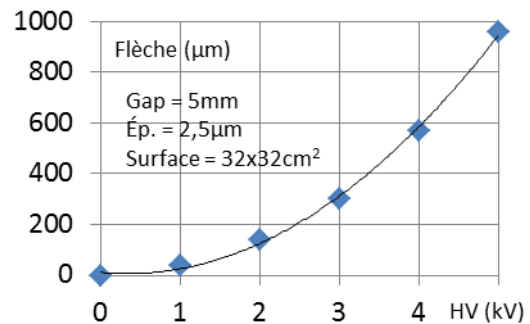
Une autre source de contribution à l'erreur de mesure sur la surface du détecteur est régie par la déformation des mylars sous l'effet de la pression électrostatique. Celle-ci affecte naturellement deux plaques métalliques en regard, placées à des potentiels différents

Nous avons commencé par mesurer l'élasticité du mylar sous l'effet de la pression électrostatique (voir Fig. 3.3). Pour cela, nous avons placé une plaque métallique à la masse, à une distance de 5mm d'un mylar polarisé à une haute tension HV donnée. En éclairant un point du mylar au moyen d'un faisceau laser et en regardant la déflexion $\theta_{HV} - \theta_{gnd}$ de ce faisceau à une distance d'une dizaine de mètres, nous pouvons déduire la variation d'angle $\theta(x)$ qu'induit la polarisation. En déplaçant le faisceau laser à la surface du mylar, nous déduisons le profil angulaire de déformation $\theta(x)$ (en quelque sorte, la dérivée de la forme du mylar) et enfin, par intégration, le profil de la surface du mylar, $z(x)$, et donc l'amplitude et la forme de la déformation.



[Fig 3.3] technique de mesure du profil de déformation d'un mylar sous l'effet de la pression électrostatique

Cette procédure permet de mesurer la flèche à une vingtaine de micromètres près, donc l'élasticité du mylar tendu (Fig. 3.4), ainsi que le profil de déformation dont nous avons montré qu'il était approximativement parabolique. Notons que ces mesures ne sont valables que pour la technique de montage¹⁸ développée avec Jérôme Perronnel pour assembler le détecteur, notamment en ce qui concerne la tension des mylars avant collage.



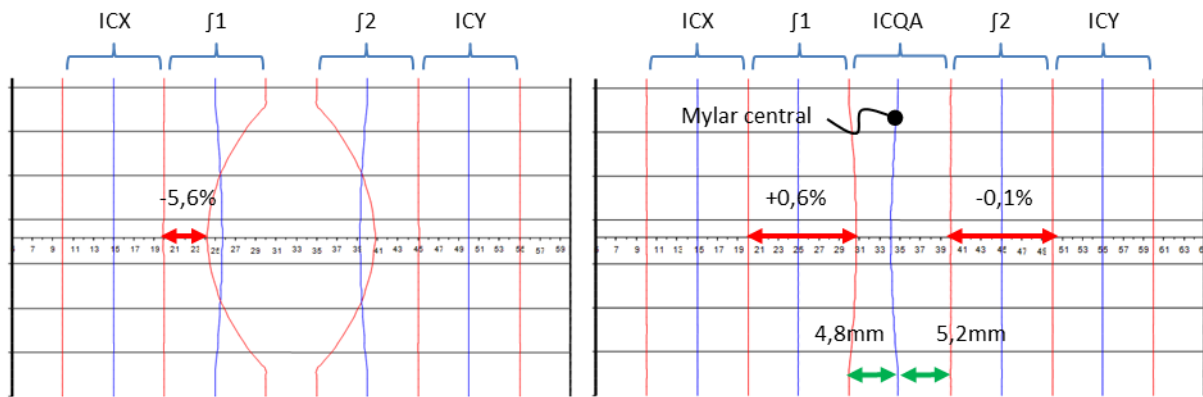
[Fig 3.4] mesure de la flèche d'un mylar sous l'effet de la pression électrostatique

Munis de ces informations, on peut modéliser la déformation d'un empilement quelconque de films placés à des potentiels définis et par conséquent, déterminer son incidence sur l'erreur de mesure de la dose en fonction de la position du faisceau.

Ce principe a été appliqué à la conception d'IC2/3-PBS où nous avons montré (voir Fig. 3.5) l'importance de placer, au centre de l'empilement, un mylar, a priori inutile¹⁹, qui permet en réalité de réduire singulièrement l'erreur de mesure (ici les calculs sont menés pour 4kV).

¹⁸ Technique parfaitement reproductible, il faut bien le mentionner ici.

¹⁹ Son inutilité a heurté Damien Prieels qui nous a fort judicieusement suggéré d'en sortir le signal pour servir de référence lors du contrôle qualité de la machine.



[Fig 3.5] L'absence de mylar central (à gauche) dissymétrise le jeu de potentiel ce qui produit une déformation importante des mylars à la haute tension et consécutivement, une erreur de 5,6% entre le centre et le bord de la chambre. Lorsqu'on met ce mylar central, le problème disparaît, même si l'épaisseur des demi-chambres n'est pas rigoureusement de 5mm. Les déformations des mylars sont multipliées par dix sur le graphe pour plus de lisibilité.

Pour la même raison, deux mylars à la masse sont placés à l'entrée et la sortie du détecteur.

I.2- Analyse des performances

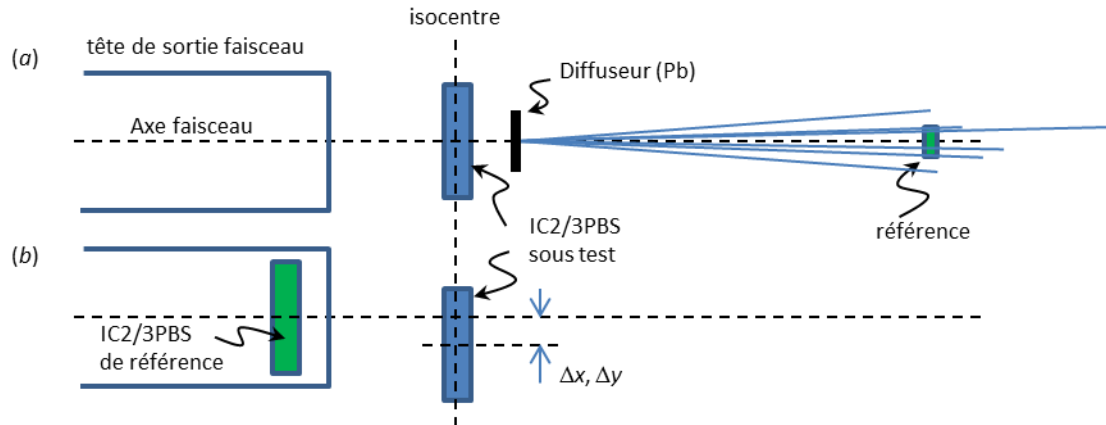
Les performances du dispositif ont été testées au centre de protonthérapie d'Essen (Allemagne) lors de trois séances d'une semaine chacune au moyen d'une unité d'électromètres multivoies conçue au laboratoire par Benjamin Carniol et David Etasse. Les résultats complets sont rassemblés dans la thèse de Charlotte Courtois et je ne ferai ici qu'un rappel des points fondamentaux qui le caractérisent.

Je concentrerai ici l'analyse sur les points étonnants et/ou réjouissants de ce détecteur, qui illustrent aussi à quel point il est délicat de faire de l'instrumentation de très haute précision. Nous examinerons successivement les aspects de saturation de la chambre d'ionisation, sa linéarité, son uniformité de réponse et quelques aspects de localisation du faisceau.

Concernant la saturation ou la linéarité, il faut bien entendu disposer d'un détecteur de « référence ». Par référence, j'entends simplement que son comportement est supposé ne pas être affecté par un changement de paramètres lors de la mesure. Cette hypothèse, même si on apporte le plus grand soin à sa réalisation, est parfois la plus douteuse. Il n'est pas rare qu'en définitive, ce soit la « référence » qui fasse défaut lors de l'analyse des résultats, ce qui n'est pas démontrable (sauf à refaire les mesures, ce qui n'est pas toujours aisé quand l'accélérateur est peu disponible). On verra par la suite plusieurs cas de ce genre...

La méthode employée ici est la suivante. Le faisceau est programmé à une énergie (parfaitement définie), à un courant donné (admettons à 20% près). Il passe à travers l'IC2/3-PBS testée et doit être mesuré par la référence. Suivant les besoins, nous avons utilisé les deux techniques suivantes (illustrées Fig. 3.6) :

- a) Pour limiter les effets de débit, de placement, etc, de la référence, nous avons positionné derrière notre détecteur, une feuille de plomb de 5mm d'épaisseur. Cette feuille permet de diffuser le faisceau incident pour qu'il « éclaire » le plus uniformément possible et avec une densité surfacique d'ionisation faible, la chambre de référence placée à quatre mètres.
- b) Pour les autres tests, nous avons utilisé une IC2/3-PBS (dont la répétabilité de mesure est absolument excellente, comme on le verra plus loin) et déplacé une seconde IC2/3-PBS pour mesurer ses performances²⁰.



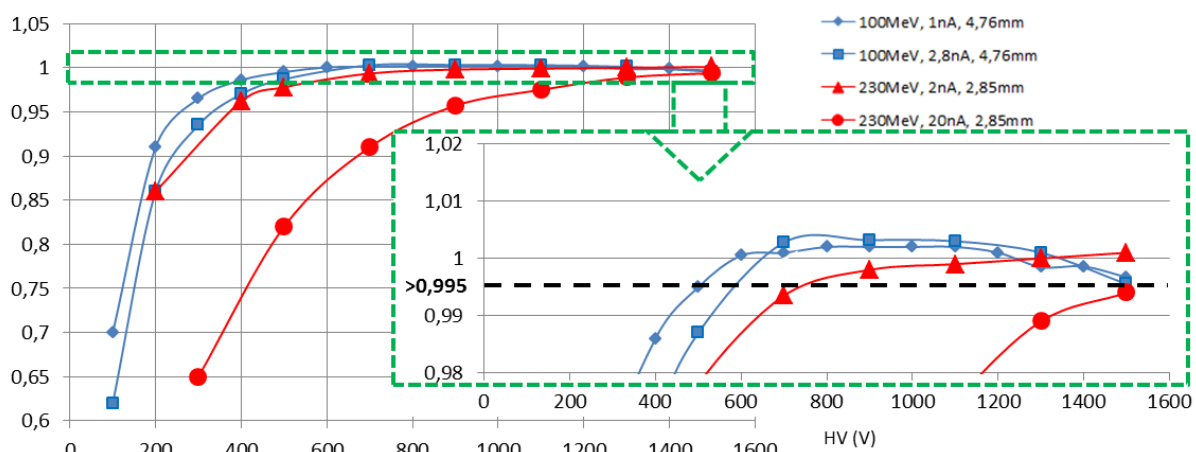
[Fig 3.6] dispositifs expérimentaux utilisés pour caractériser IC2/3-PBS

I.2.a- Saturation

La courbe de saturation d'une chambre d'ionisation est un élément important de son fonctionnement. Lors de leur passage, les particules ionisantes (les protons dans notre cas) produisent des paires électrons/ions qui dérivent, sous l'effet du champ électrique, dans des directions opposées. Dans l'air, les électrons sont rapidement capturés pour former des ions négatifs dont la vitesse de migration est approximativement la même que celle des ions positifs. Les espèces de charges opposées ont alors la possibilité de se recombiner, ce qui se traduit par une perte nette de la charge mesurée.

Cette description, purement qualitative, cache de nombreux aspects mal compris sur lesquels nous reviendrons plus tard. On peut quand même affirmer que, plus le champ électrique est intense, plus les charges sont collectées rapidement et par conséquent, moins elles ont de chances de recombiner. C'est ce qu'on expérimente en pratique lorsqu'on trace la courbe de saturation d'une chambre d'ionisation (voir Fig. 3.7). Cette courbe représente le rapport du courant mesuré dans la chambre au courant qu'on devrait mesurer (mesuré par une chambre dans les conditions (a) de la figure 3.6), pour une évolution progressive de la haute tension du détecteur, dans une configuration de débit de dose donnée.

²⁰ Cette méthode laborieuse (elle nécessite de nombreuses interventions en salle, très consommatrices de temps) et dite « méthode du point fixe » par son célèbre inventeur, J.C. pour les intimes ! Elle permet néanmoins d'en découdre avec des problèmes insolubles par ailleurs...

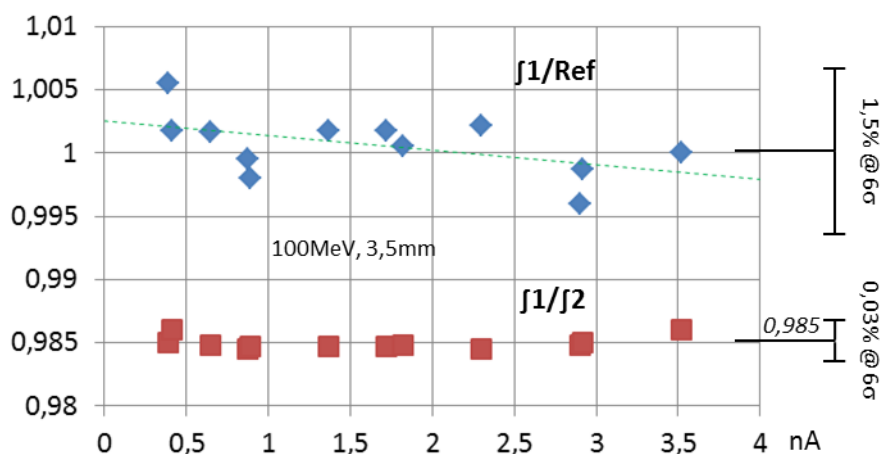


[Fig 3.7] Courbe de saturation d'IC2/3-PBS pour différents faisceaux (à gauche) et zoom de +/-2% à droite

Ce résultat, acquis sur des faisceaux cliniques (excepté le 230MeV, 20nA) permet de conclure que la collection est saturée pour une haute tension supérieure à approximativement 1000V. On remarquera que la mesure, pour les faisceaux de 100MeV, descend légèrement (typ. 0,5%) au-delà de 1200V. Ce résultat ne peut être imputé à la collection et provient probablement d'une légère déformation des mylars sous l'effet de la pression électrostatique.

I.2.b- Linéarité

La linéarité est en réalité redondante avec la mesure précédente. En effet, si la collection est saturée pour le plus haut débit, il y a peu de raisons pour que le détecteur ne soit pas linéaire pour les courants inférieurs (sauf effets de charge d'isolants improbables sur un détecteur plus grand que le faisceau). Cette mesure, évaluée par la méthode (a) est reportée sur la figure 3.8, IC2/3-PBS étant polarisée à 1200V.



[Fig 3.8] linéarité d'IC2/3-PBS relevée relativement à une chambre d'ionisation PTW

La linéarité doit bien entendu s'entendre relativement à la référence (points bleus ci-dessus). Le rapport des deux détecteurs est normalisé à la moyenne de l'ensemble des mesures. L'incertitude

relative d'IC2/3-PBS à la chambre de référence est de l'ordre de 0,24% (je l'ai représentée à 6 écarts-types sur la figure afin que les barres d'erreurs soient visibles). Si on compare les deux chambres intégrales (on ne teste pas la linéarité puisqu'il est très probable qu'elles présentent les mêmes défauts, mais on teste la répétabilité de mesure), on trouve une incertitude de 0,05%, ce qui reste un résultat remarquable.

On remarque une légère décroissance du rapport entre les deux détecteurs avec le courant. Comme il est peu probable qu'IC2/3-PBS recombine moins à haut débit, c'est nécessairement la référence qui induit ce résultat (très faible il faut le noter, puisqu'il est à peine de 0,4%). On a beau apporter tous les soins possibles à la réalisation d'une expérience, il reste très délicat de contrôler des performances à ces niveaux de précision !

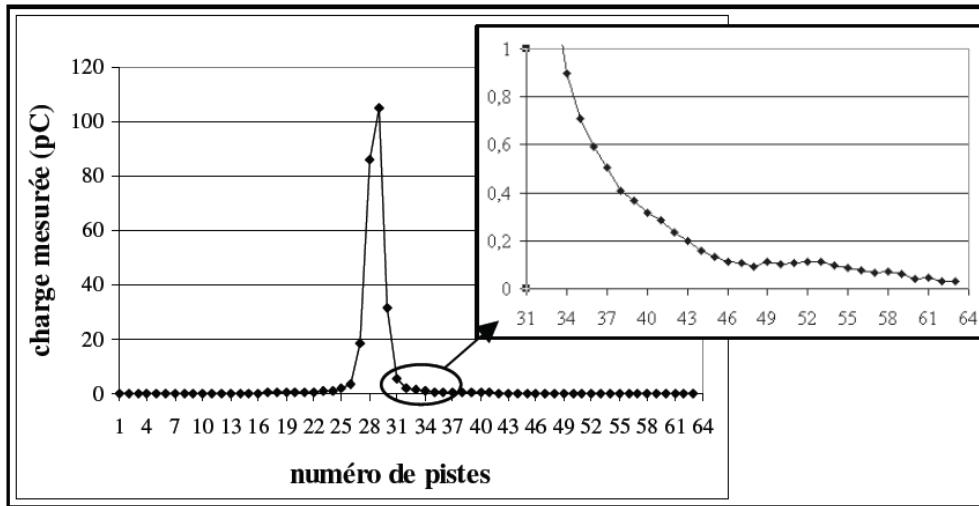
On notera enfin un écart constant entre les deux chambres intégrales de 1,5% que nous ne sommes pas parvenu à expliquer. Par construction, nous savions que le rapport se situait aux alentours de 0,5% (50 μ m) puisque c'est ce que nous avons construit avec le jeu d'entretoises, mais ni le retournement du détecteur (pour lever une éventuelle influence du faisceau traversant la première chambre sur la seconde), ni l'inversion des électromètres (pour lever la différence de calibration de ces derniers) n'a permis de comprendre l'origine de ce chiffre, un peu plus élevé que nos estimations.

I.2.c- Uniformité de réponse

La détermination de l'uniformité de réponse d'IC2/3-PBS a sans aucun doute été l'un des aspects les plus déroutants de ce détecteur. Rappelons que nous avons fait beaucoup d'efforts de conception pour qu'elle soit la plus parfaite possible, et tant que faire se peut, bien meilleure que 1% sur la surface de l'équipement.

La figure 3.9 représente des mesures (méthode (b)), effectuées en différents points, le long de l'axe X ou Y. Cette courbe montre une variation de 3% sur les 25cm d'excursion autour de l'axe ! Les points ne sont même pas ajustables par une parabole, ce qui aurait dû être le cas si la déformation du mylar était en jeu. Notons quand même que les deux détecteurs (chambre sous test et référence) ont été montés de façon remarquablement reproductible puisque l'écart de leur réponse à l'axe ne dépasse pas 0,2%

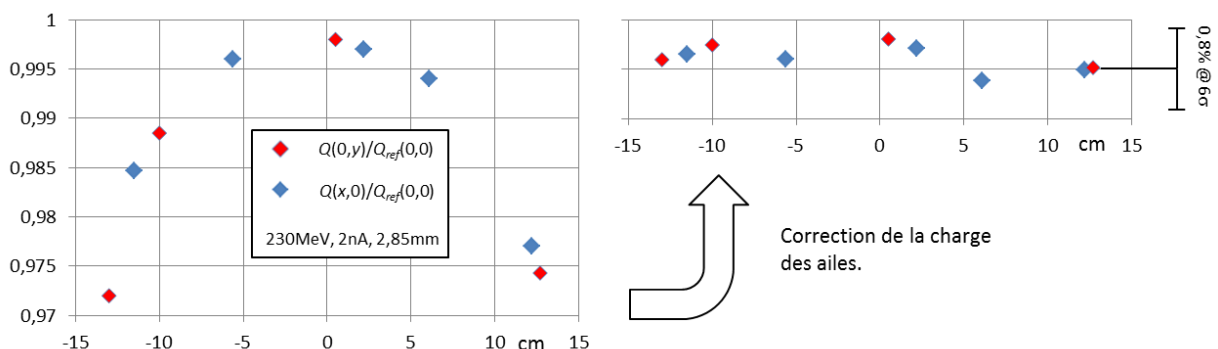
L'explication de ce phénomène est la suivante : Si l'on regarde attentivement le signal acquis sur les pistes (en X ou en Y, peu importe), par exemple sur la figure ci-dessous (faisceau de 230MeV, 2nA, 3,8mm, mesure sur 1ms), on constate qu'outre la projection du faisceau gaussien (qui représente ici 240pC), une fraction très faible, mais étendue du signal se retrouve à droite et à gauche du pic et semble former des « ailes ». L'amplitude sur les pistes est très faible puisqu'elle est partout inférieure à 1% du maximum du pic. Par contre, la dose mesurée correspond à la somme de toutes les pistes, par conséquent, l'extension des ailes représente une fraction finalement assez importante du signal total (typiquement 5%). Les ailes s'ajustent parfaitement au moyen d'une exponentielle dont l'atténuation est de l'ordre de 32mm.



[Fig 3.9] exemple de signal acquis sur les pistes en 1ms. Le pic principal correspond au faisceau (#240pC) et on distingue les « ailes » à droite et à gauche du pic. Ces ailes contiennent #5% de la charge totale.

Plus le faisceau s'approche du bord du détecteur, plus la quantité de « dose » contenue dans les ailes, non mesurée parce qu'en dehors des électrodes, est importante, ceci aussi bien sur les structures intégrales que sur les structures de localisation.

Si, par ailleurs, on utilise la mesure de la position du faisceau et qu'on corrige la « dose » mesurée, de la part estimée de la coupure des ailes, on uniformise à mieux que 0,6% pic à pic la réponse de la chambre, comme cela est représenté Fig. 3.10.



[Fig 3.10] à gauche, la réponse surfacique d'IC2/3-PBS. L'erreur est de l'ordre de 3% sur chaque axe. Si on corrige la charge mesurée sur les chambres intégrales de la charge transportée par les ailes (mesurée sur les pistes), on réduit sensiblement l'erreur.

Toutes ces analyses suggèrent que cette observation ne provient pas de la déformation des mylars, mais a bien une autre origine. En pratique, nous avons exclu

- une quelconque provenance du faisceau. Celui-ci, mesuré au moyen d'une fibre optique scintillante déplacée sur l'un ou l'autre de ses axes, a très précisément l'écart-type mesuré sur IC2/3-PBS et ne contient pas de protons en dehors de la gaussienne,

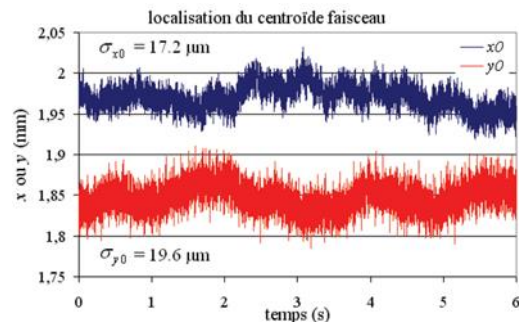
- une origine électronique puisque les électromètres développés par IBA ne sont pas les mêmes que les nôtres,
- une éventuelle liaison avec le métal constituant la chambre (nous avons réalisé des évaporations à l'or et à l'aluminium et obtenu exactement les mêmes résultats),
- Une liaison éventuelle avec le pistage du détecteur (les IC intégrales ont le même problème que les pistes, par ailleurs, deux détecteurs avec des pistes de largeurs différentes montrent le même problème avec exactement la même constante de décroissance spatiale de l'exponentielle).

Il reste une origine physique mais ni MCNP, ni Geant 4 ne savent reproduire cette observation. La question reste donc ouverte et nécessite une phase de recette supplémentaire pour corriger la non uniformité de réponse !

I.2.d- Localisation

La localisation et la mesure de la géométrie du faisceau sont effectuées sur les structures à piste de l'IC2/3-PBS. Ces pistes font 4,9mm de large et sont espacées de 100 μ m. Elles sont utilisées pour mesurer des faisceaux qui peuvent présenter un écart-type aussi faible que 2,5mm.

La mesure du barycentre du faisceau est relativement aisée et fiable. Il suffit de déterminer sa position approximative, puis de calculer le barycentre depuis quelques pistes avant jusqu'à quelques pistes après cette position. Cette procédure est très fiable et donne d'excellents résultats comme en témoigne la figure 3.11. L'incertitude de mesure de la position d'un faisceau de 2nA et de 3,3mm d'écart-type est de l'ordre de 20 μ m_{RMS} et ne dépasse pas 125 μ m pic-a-pic.



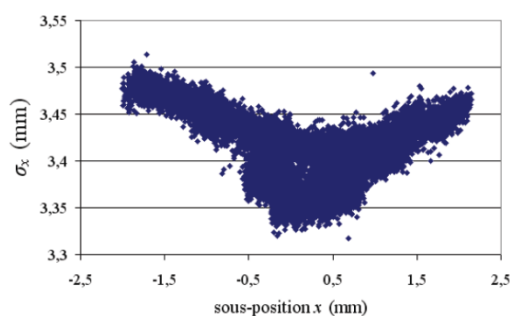
[Fig 3.11] mesure du barycentre du faisceau

Il est également nécessaire de mesurer la largeur du faisceau pendant le traitement. Cette étape est plus délicate pour deux raisons :

- En premier lieu, la projection sur les pistes d'un faisceau gaussien n'est pas une gaussienne, mais est constituée de segments de fonctions erreurs (la fonction erreur correspond à l'intégrale de la gaussienne). Ainsi, calculer un écart-type expérimental ou ajuster le faisceau par une gaussienne génère un biais sur cette mesure.
- Ensuite, on pourrait imaginer corriger une mesure de l'écart-type expérimental, mais la présence des ailes biaise également cette méthode.

En définitive, la solution que j'ai utilisée pour mesurer précisément la largeur du faisceau consiste à ajuster sa forme théorique sur chaque acquisition au moyen de la fonction erreur (pour le faisceau) et de la double arche d'exponentielles (pour les ailes).

Nous avons montré que cette procédure produisait une erreur liée à la position précise du faisceau à la surface de la piste, inférieure à 10% de la mesure, pour des largeurs faisceau supérieures à 3mm, ce qui reste très raisonnable. Le résultat est présenté ci-contre pour un faisceau de 3,4mm d'écart-type. L'erreur est minimale quand il se situe au centre exact d'une piste et elle augmente quand il s'en éloigne.

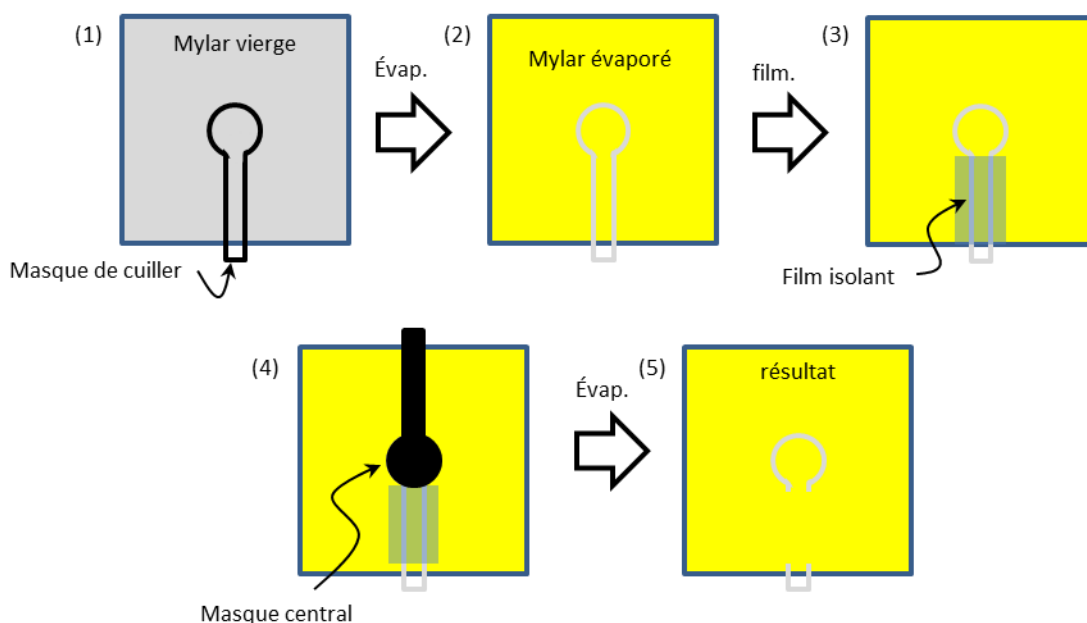


[Fig 3.12] mesure de la largeur faisceau quand il se déplace à la surface d'une piste. Chaque point représente une acquisition d'1ms.

I.3- Conclusions

L'IC2/3-PBS est un équipement complexe parfaitement adapté à la mesure des traitements en faisceaux balayés. Son comportement est conforme au cahier des charges de cette technique de traitement, à l'exclusion de l'uniformité de réponse. Concernant ce point précis, il semble que la déformation des mylars ne soit pas mise en cause, mais pour le moment, aucune explication plausible n'a été trouvée. Tous les détecteurs fabriqués, aussi bien au laboratoire que par l'industriel présentent précisément le même défaut qui est corrigé par étalonnage sur site.

Outre ce détecteur, IBA nous a demandé, à Jérôme Perronnel et moi-même, de concevoir ses chambres pour les têtes d'irradiation « universelles ». Ces IC2/3-UNIV sont certes plus petites, mais doivent en plus, mesurer la dose à l'axe pour les faisceaux diffusés. La technique que nous avons utilisée est exposée Fig. 3.13. Elle consiste à évaporer une « cuiller » en or sur le mylar, placer un film de colle sur le « manche » et terminer l'évaporation du manche pour masquer la collection de charge à sa surface, de façon à ce que seul le rond de la cuiller mesure la dose. Une seconde cuiller est alors créée sur l'autre face pour doubler la mesure. C'était la seule solution envisageable compte tenu de l'encombrement qui nous était donné. Notons que le couplage capacitif important qui existe entre les deux cuillères (supposées indépendantes) limite intrinsèquement la réponse dynamique de ces chambres d'ionisation.



[Fig 3.13] Technique de construction de l'électrode de mesure de l'IC2/3-UNIV

En définitive, ces deux détecteurs, IC2/3-PBS et IC2/3-UNIV illustrent parfaitement les concepts de mesure adaptés aux faisceaux diffusés et aux faisceaux balayés. Le premier se trouve confronté à un problème d'uniformité de réponse que l'on sait corriger par calibration mais que l'on ne comprend pas physiquement et le second présente, pour un encombrement réduit, un comportement dynamique moins satisfaisant. En termes de qualité d'instrument et de méthode de déversement, il me semble tout de même que l'approche du traitement balayé pose moins d'hypothèses, même si elle nécessite des contrôles plus rigoureux.

Publication relative à IC2-3 :

Courtois C., « *Contrôle faisceau et dosimétrie en protonthérapie* », Thèse de l'Université de Caen (2011).

Brevet relatif à IC2-2 :

Fontbonne J.M., Perronnel J., Marchand B., Brusasco C., « *Dispositif et méthode pour le contrôle en ligne d'un faisceau énergétique* », EP064601.2010

II- Dosion/IBIS

Caroline Pautard, Jean-Marc Fontbonne, Gilles Iltis, Jean Colin, Benjamin Carniol, David Etasse (LPC-Caen)
Emmanuel Balanzat, Florent Durantel (CIMAP)

Le projet Dosion est un projet assez ambitieux puisqu'il revient, en quelque sorte, à réaliser ni plus ni moins ce qu'on exige de toute ligne médicale de traitement, sur une machine beaucoup plus

complexe, le GANIL. Le besoin d'un tel équipement a été exprimé par le laboratoire CIMAP pour assurer la dosimétrie des expériences de radiobiologie effectuées sur la ligne D1 de GANIL.

Ce besoin d'instrumentation spécifique était lié à des mesures, assez précises, réalisées par Emmanuel Balanzat, montrant des « structures de bandes » sur les échantillons irradiés lors de ces expériences. Nous avons donc, d'un commun accord, développé un équipement complexe et pléthorique, IBIS²¹, destiné à mesurer précisément les cartes de fluence déversées. Ce travail a fait l'objet de la thèse de Caroline Pautard. Un peu plus tard, l'origine des bandes étant finement comprise, nous avons simplifié l'équipement pour parvenir à l'essentiel.

II.1- Anatomie d'un IBIS

IBIS est le premier équipement intégralement réalisé sur le système d'acquisition développé au laboratoire. Il s'agissait à l'époque d'un démonstrateur, appelé SYROCO et qui allait devenir le système actuel, FASTER. SYROCO est maintenant tombé en obsolescence (certains composants ne sont même plus produits) mais FASTER est beaucoup plus général (son architecture ne présente plus de risque d'obsolescence) et est d'une puissance très supérieure à tous points de vue. Les performances décrites ici ne concernent que SYROCO.

II.1.a- Irradiation sur la ligne D1

La ligne D1 est équipée d'un passeur d'échantillons biologiques développé par le CIMAP. Celui-ci permet de placer devant le faisceau, successivement, les flasques préparées par les radiobiologistes pour leurs expériences, ceci de façon automatique. Le passeur ouvre l'arrêt faisceau en entrée de D1. La dose est mesurée en comptant le nombre d'X caractéristiques émis par une feuille métallique fine traversée par le faisceau, X détectés par un scintillateur couplé à un tube photomultiplicateur. Lorsque la consigne est atteinte, le passeur ferme l'arrêt faisceau et change d'échantillon.

La technique d'irradiation utilisée en D1 consiste en un système de balayage passif. Le faisceau est défléchi sur les axes X et Y par deux aimants de balayages qui sont commandés par deux alimentations de puissance délivrant des signaux triangulaires à $\approx 400\text{Hz}$ pour le balayage rapide (X) et $\approx 3\text{Hz}$ pour le balayage lent (Y). Le champ d'irradiation est défini au moyen de fentes ajustables placées juste avant la sortie faisceau.

La dosimétrie absolue est réalisée au moyen de CR39 (polymère dans lequel chaque ion incident va faire un trou microscopique qui est révélé au moyen d'un bain de soude). L'uniformité de dose est mesurée au moyen d'un film radiographique.

Les opérations de réglage du faisceau et de sa dosimétrie sont parfois assez fastidieuses et DOSION/IBIS a pour objet de simplifier toutes ces étapes.

²¹ Pour Ion Beam Inspection System

II.1.b- Les idées testées avec IBIS

Si l'usage d'une chambre d'ionisation moniteur est une idée somme toute assez saine pour débiter un projet de dosimétrie, le cahier des charges imposé alors par le CIMAP pour D1 compliquait singulièrement l'électronique d'un tel appareil (en particulier, la dynamique de débit de dose était de quatre ordres de grandeur). La logique eut voulu que nous développions une chambre à piste (comme ce qui a été fait plus tard pour IC2/3) mais les composants permettant d'atteindre ces niveaux de performances sur une multitude de voies n'étaient pas encore disponibles. Emmanuel Balanzat a proposé de décomposer le problème en deux étapes distinctes

1. Mesurer le débit de dose au moyen d'une chambre à réponse uniforme
2. Mesurer la position du faisceau en plaçant des capteurs à effet Hall dans les aimants de balayage

Le couplage de ces deux informations en temps réel permet de tracer la cartographie de dose, pourvu que la position du faisceau sur les échantillons soit bien corrélée à la valeur des champs magnétiques relevés.

Pour réaliser cette calibration spatiale, nous avons utilisé un scintillateur plastique référencé sur la ligne faisceau, observé par une caméra CCD.

La chambre d'ionisation reste un moyen de dosimétrie relative qu'il fallait calibrer au moyen d'une chambre de référence²². Plutôt qu'utiliser cette stratégie (dont j'ai toutes les raisons de penser qu'elle n'est pas rigoureuse), j'ai proposé de calibrer la chambre de façon absolue, pas en dose, mais en nombre d'ions incidents (charge à l'utilisateur de faire ensuite la conversion). Le nombre d'ions incidents est simplement mesuré en couplant le scintillateur à un tube photomultiplicateur.

Pour limiter la complexité des équipements, nous avons également testé une méthode hybride de localisation et dosimétrie utilisant le passage des ions à travers une feuille métallique (une version plus sophistiquée que celle implantée sur D1). Cette solution, qui fonctionne en pratique, s'est révélée trop compliquée à calibrer et a été abandonnée dans la version finale d'IBIS.

Enfin Caroline Pautard et moi avons développé une technique de calibration très originale, utilisant

- d'une part un détecteur fonctionnant à seuil, capable de détecter un ion, mais incapable (ou difficilement) de mesurer simultanément plusieurs ions (typ. un tube photomultiplicateur),
- et d'autre part, un détecteur mesurant parfaitement une grandeur proportionnelle au nombre d'ions, mais dont la calibration n'est pas connue (typ. une chambre à ionisation).

²² Le terme « référence » est généralement lié à la notion de calibration absolue sous faisceaux de photons. Il est absolument certain que cette « référence » n'a aucun sens sous faisceaux d'ions de TELs élevés !

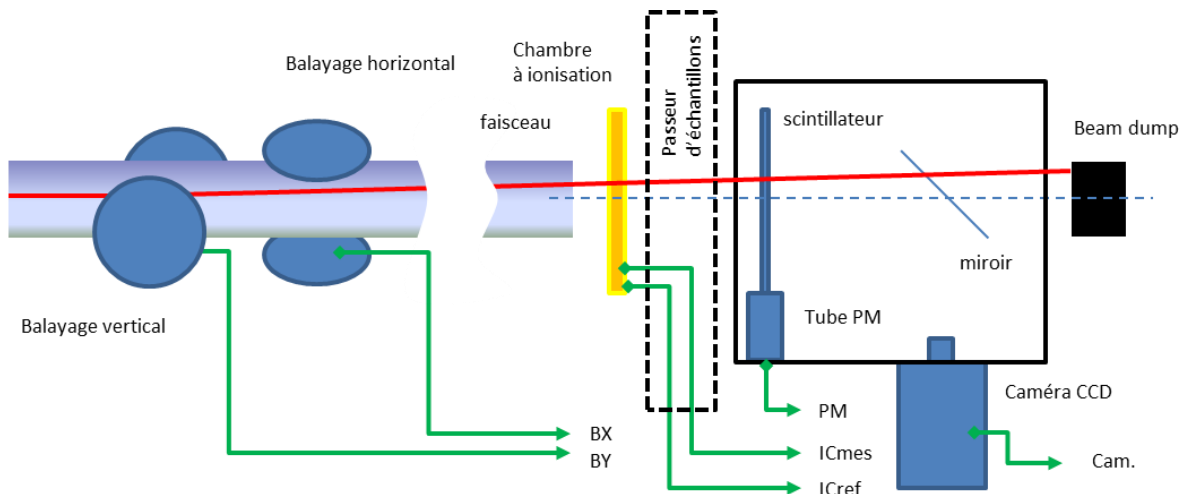
Cette méthode permet de calibrer le second détecteur de façon absolue, et il s'agit réellement d'une très belle méthode, que je ne décrirai pas ici. Ainsi réduire DOSION à la version d'IBIS implantée actuellement sur D1 n'est pas rendre hommage au travail pléthorique de Caroline Pautard. Celui-ci est décrit in extenso dans sa thèse ainsi que dans les articles rédigés sur le sujet.

Je vais, pour ma part être plus modeste et ne décrire que ce qui existe et fonctionne actuellement sur D1.

II.1.c- Le squelette d'IBIS

La version d'IBIS (Fig. 3.14) implantée sur D1 est constituée

- de la chambre d'ionisation intégrale. Celle-ci mesure le débit de dose instantané, ou tout du moins moyenné sur $25\mu\text{s}$. Cette chambre est constituée d'une électrode uniforme et d'une électrode périphérique. Alors que l'électrode uniforme mesure le débit de dose et est sensible au bruit microphonique, l'électrode périphérique n'est sensible qu'au bruit microphonique. En effectuant la soustraction des deux signaux, on obtient une mesure qui ne dépend que de l'intensité faisceau.
- La position du faisceau est lue sur les capteurs à effet Hall positionnés dans l'entrefer des aimants de balayage.
- Le scintillateur est lu par une caméra CCD à travers un miroir à 45° (pour éviter que le capteur soit dans le faisceau),
- ainsi que par un tube photomultiplicateur permettant la calibration absolue en nombre d'ions.



[Fig 3.14] Technique de construction de l'électrode de mesure de l'IC2/3-UNIV

II.1.d- La calibration d'IBIS

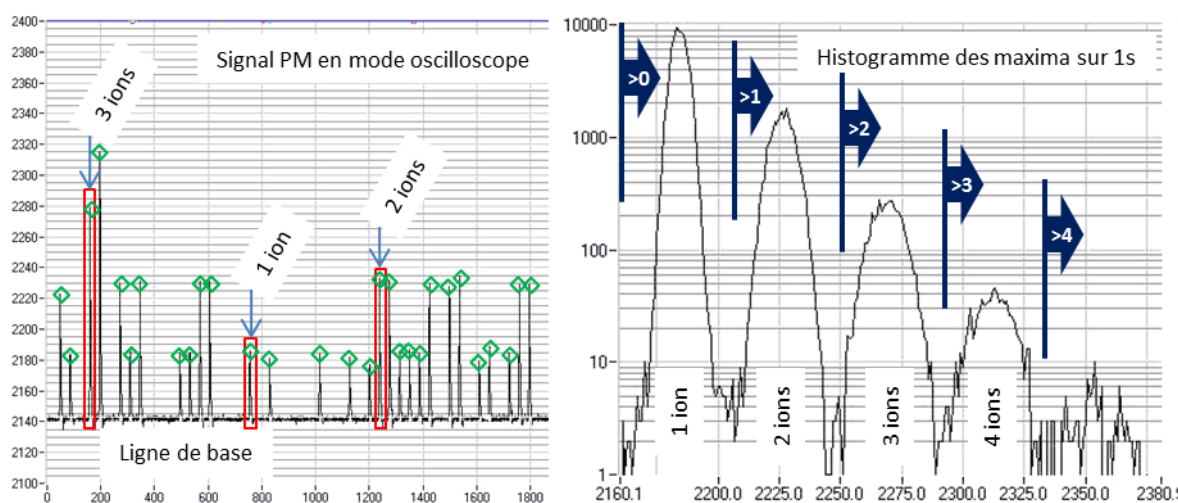
La calibration d'IBIS passe par plusieurs étapes élémentaires que nous allons décrire :

- *Calibration de la référence et du zéro*

Nous avons vu que la chambre de mesure du signal est entourée d'un anneau de garde permettant de mesurer le bruit microphonique²³. En pratique il suffit de soustraire ces deux signaux pour mesurer l'ionisation dans la chambre intégrale seule. Le zéro doit être exécuté, en l'absence de faisceau, théoriquement pendant une durée excédant l'usage normal de la chambre d'ionisation, et si possible régulièrement entre les irradiations.

- *Calibration absolue de la chambre d'ionisation en nombre d'ions*

Pour la calibration absolue en nombre d'ions, il faut que le faisceau soit fixe et irradie le scintillateur. Le signal du tube photomultiplicateur est acquis en mode oscilloscope. A chaque fois que ce signal dépasse un seuil défini au-dessus de la ligne de base, l'amplitude maximale est relevée de façon à produire un histogramme sur une durée de quelques secondes. Un oscillogramme type (correspondant à $\approx 3\mu s$ d'acquisition) et l'histogramme sont représentés sur la figure 3.15. On distingue très clairement, sur l'oscillogramme, à la fois les paquets (bunchs) faisceaux à la période du cyclotron (dont certains sont vides), ainsi que le nombre d'ions dans les bunchs qui en contiennent (ici entre un et trois ions par bunch plein).



[Fig 3.15] signal issu du scintillateur (à gauche) et son histogramme (à droite). On distingue sans ambiguïté les bunchs faisceau et le nombre d'ions dans chaque bunch, jusqu'à 4 pièces.

L'utilisateur définit alors, sur l'histogramme, les seuils correspondant à la détection d'un, deux, trois, etc. ions. Ces informations sont transmises au système d'acquisition qui peut alors cumuler, en

²³ Lorsque le faisceau est en fonction, les balises de protection radiologique présentes dans la salle se mettent en marche. Elles sont destinées à prévenir un individu qui serait parvenu à rester dans la pièce, en dépit des mesures de contrôle et alarmes diverses, que le faisceau est effectivement allumé... Elles font beaucoup de bruit !

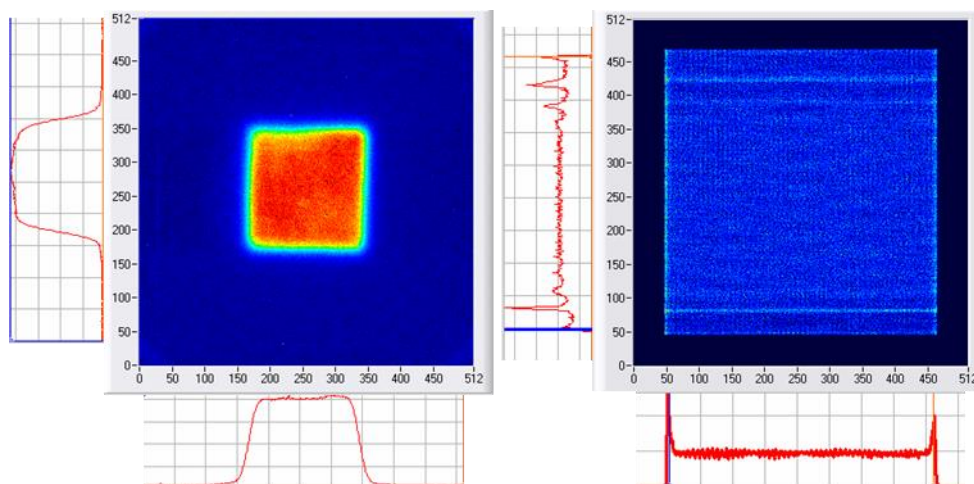
temps réel, le nombre d'ions détectés et ne transmettre les résultats synthétiques que toutes les $25\mu s$ (transmettre chaque détection aurait été impossible, compte tenu de la bande passante nécessaire à ce travail).

La dernière phase consiste à acquérir, exactement en même temps, le signal de la chambre d'ionisation et le comptage du scintillateur. Le signal de la chambre est ainsi calibré de façon absolue en nombre d'ions incidents.

Comme on connaît l'énergie et la nature de ces ions, remonter à la dose déposée par ion est assez aisé. Il suffit de se référer au chapitre (I) pour cela.

• *Alignement du faisceau*

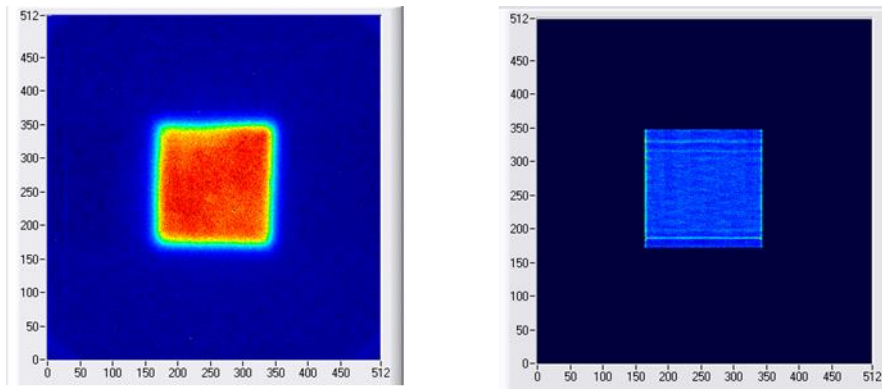
L'alignement du faisceau est une opération à part qui commence par définir le champ d'irradiation. Pour cela, on met en marche les alimentations de balayage et on décale l'image, au moyen de deux steerers²⁴ pour que le faisceau balayé soit centré sur la ligne, observée à travers la caméra. Parallèlement à cela, on enregistre les champs magnétiques en X et Y et on construit une image allant de B_{xmin} à B_{xmax} en X et B_{ymin} et B_{ymax} en Y où on attribue à chaque point (B_x, B_y) , la valeur de la charge mesurée $(IC_{mes} - IC_{ref})$ par la chambre d'ionisation (Fig. 3.16).



[Fig 3.16] cartes préliminaires permettant de calibrer les champs magnétiques en position (figure de gauche) à partir de l'image de la caméra référencée sur les échantillons biologiques (à droite)

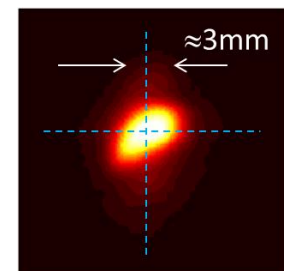
La définition des bords des deux images respectives permet de calculer la transformation affine qui, appliquée aux mesures de champs magnétiques, permet de remonter au référentiel de la pièce (Fig. 3.17).

²⁴ Les steerers sont de dipôles magnétiques qui produisent une déflexion constante du faisceau d'ions



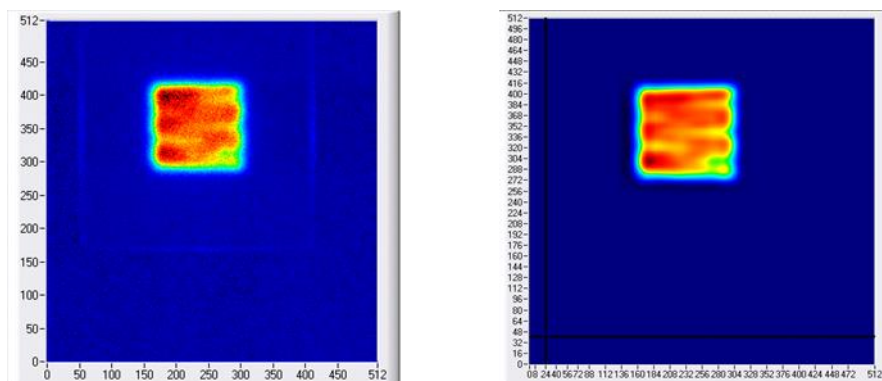
[Fig 3.17] La carte de champs magnétique (à droite) est recalée en position sur l'image de la caméra (à gauche)

Les bandes verticales et horizontales de l'image produite par IBIS ont pour origine les petits défauts des alimentations du système de balayage. Elles apparaissent ici parce qu'on a affecté en un point la totalité de la dose mesurée dans le spot. En réalité, cette dose est distribuée à la surface du spot. Il faut donc, pour parachever le travail, convoluer l'image produite par la forme du spot (qui constitue la réponse impulsionnelle spatiale du faisceau, Fig. 3.18). Cette image, mesurée sur la caméra, est obtenue en arrêtant le balayage. Son intensité est normalisée à la quantité totale de lumière mesurée de façon à représenter l'intensité produite par un ion incident.



[Fig 3.18] tache faisceau

Ceci étant fait, on redéfinit le champ, au moyen de deux jeux de fentes (en X et en Y) de façon à couper les rebroussements des alimentations. Le système est opérationnel. L'image produite après transformation affine et convolution par la réponse impulsionnelle normalisée est directement exprimée en nombre d'ions par surface de pixel de la caméra (Fig. 3.19). Comme on connaît la surface d'un pixel exprimé dans le plan des échantillons biologiques, on sait mesurer la fluence incidente en chaque point de l'échantillon biologique.



[Fig 3.19] La carte d'IBIS (à droite) a perdu son aspect pointilliste. Ces images acquises en $\approx 1s$ montrent la parfaite synchronisation spatiale des deux détecteurs. Notons que la carte d'IBIS est calibrée en fluence (ions. mm^{-2}) comme il se doit.

- *Utilisation d'IBIS*

Les images de la figure 3.19 montrent le résultat de ce flot de calcul. IBIS est à présent calibré et prêt à être utilisé. Il suffit, en pratique de lancer l'acquisition avant l'irradiation et de l'arrêter après pour obtenir la carte de fluence appliquée à l'échantillon biologique.

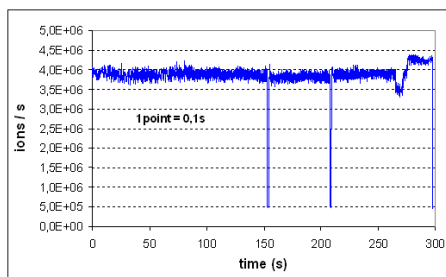
A ce stade, on peut agir sur les fentes (pour changer la taille de champ par exemple), ou les champs de balayage (pour modifier la fluence), mais toute action sur les steerers nécessite une recalibration complète de la partie géométrique du système.

II.2- Radiographie du faisceau de GANIL

GANIL est une machine complexe. La source d'ions (dont on peut admettre que l'intensité est constante, au moins sur des temps raisonnables) est suivie d'un accélérateur qui injecte le faisceau dans un premier cyclotron (CSS1). Celui-ci accélère les ions à une énergie de l'ordre de 10A.MeV pour les injecter dans un second cyclotron (CSS2) qui peut les accélérer jusqu'à une centaine de MeV par nucléon. Le faisceau passe ensuite par l'alpha qui le conduit dans l'arête de poisson où il est enfin délivré dans la salle D1 dont le système de déversement a été décrit plus haut.

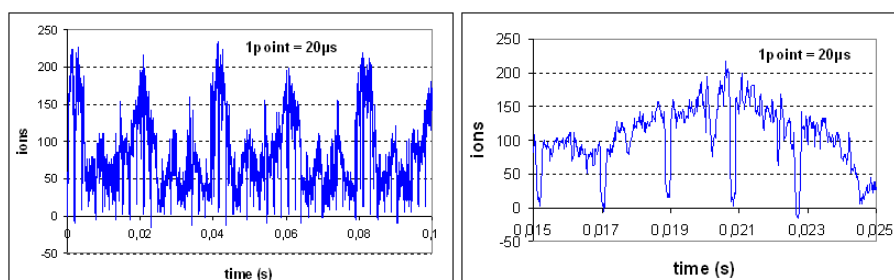
II.2.a- Quelques détails sur l'intensité faisceau

Lorsque l'on regarde l'intensité faisceau en la moyennant, par exemple sur une centaine de milli secondes, on obtient le genre de graphe de la figure 3.20. L'intensité semble à peu près régulière, si on exclue les trois coupures (150 et 220s) probablement dues à des claquages de la HF et le sursaut à 260s. On constate quand même que, le graphe étant gradué en ions/s, les fluctuations semblent plus importantes que ce qu'on pourrait attendre d'une distribution poissonnienne.



[Fig 3.20] intensité faisceau moyennée sur 100ms

Pour comprendre cet aspect, il faut entrer plus finement dans la structure temporelle et l'analyser sur des temps plus courts. Les deux figures suivantes (Fig. 3.21) correspondent à l'accumulation, sur une durée de 25 μ s du nombre d'ions passant dans le faisceau, sur 100ms (soit un point de la figure précédente) et sur 10ms.



[Fig 3.21] intensité faisceau sur des pas de temps de 20μs

Sur la figure 3.21 de droite, on retrouve des coupures régulières ($\approx 15\text{ms}$, $\approx 17\text{ms}$, $\approx 19\text{ms}$...) qui sont opérées automatiquement par la machine, ceci afin de permettre le fonctionnement des transformateurs d'intensité dont le retour permet l'asservissement du débit. Cette coupure à 530Hz, n'est pas l'aspect le plus flagrant du faisceau qui, sur la figure de gauche ne semble pas réellement constant.

II.2.b- Conséquences

Je livre, en annexe III, une étude harmonique du faisceau de GANIL qui permet en quelque sorte, d'écrire l'équation de la machine.

Les résultats de cette étude peuvent se résumer en deux points :

1. En général, GANIL présente une structure faisceau oscillante très marquée, de période 50Hz (déjà très visible Fig. 3.21)
2. Parfois, la machine exhibe une structure faisceau chaotique caractérisée par l'apparition d'une fréquence « fantôme » variable lentement dans le temps.

Dans les deux cas, la cartographie de distribution de dose se caractérise par des structures de bandes parfaitement caractéristiques et dépendantes précisément du réglage de la période de balayage. Si, dans le premier cas, l'homogénéisation de la distribution n'est généralement que question de temps d'irradiation (pas toujours !), dans le second cas, on peut être sûr qu'une partie des échantillons sera à peu près correctement irradiée alors que les autres échantillons seront irradiés par bandes. Il est impossible, dans cette situation de prédire les lots exploitables ou non, si ce n'est en mesurant cette cartographie.

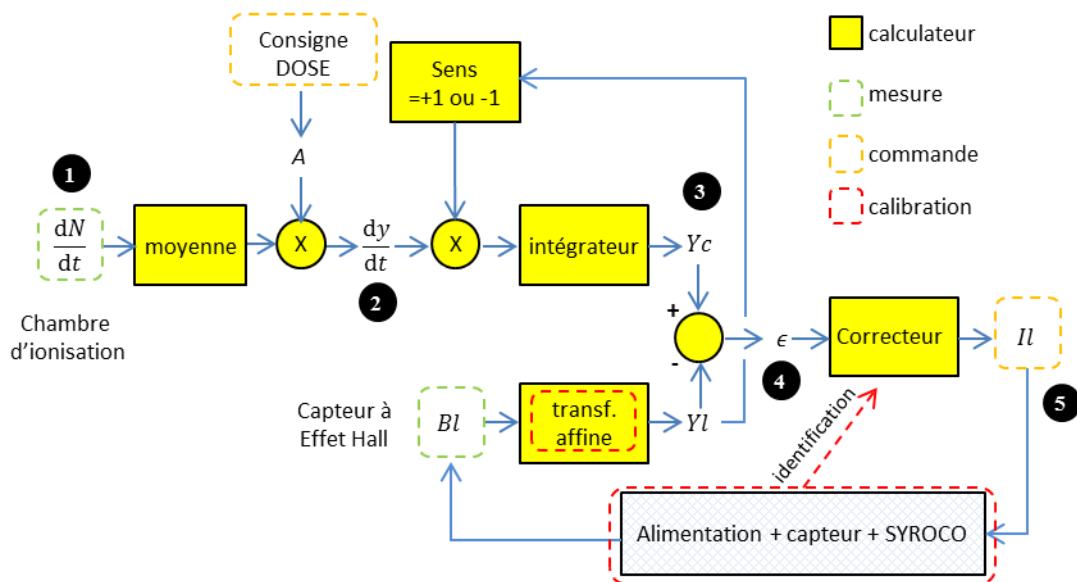
Ceci étant, une mesure n'est que la confirmation, *a posteriori*, du succès ou du désastre d'une irradiation. C'est ce que permet, en l'état actuel, IBIS. Pour garantir, *a priori*, l'efficacité du système, il faut avoir un moyen d'action sur le faisceau. Ce moyen d'action passe par le développement d'un dispositif d'asservissement du déversement, dispositif que je vais à présent décrire.

II.2.c- Une tentative d'asservissement

De toute évidence, la solution du balayage passif, si elle est simple et élégante, se heurte ici à la structure temporelle complexe du faisceau. La conséquence immédiate est qu'un simple contrôle des cartes de fluence ne permet que de constater le problème, ce qui rend IBIS, finalement assez inutile quand le problème est avéré !

L'une des solutions, dans ce genre de situation, est de transformer le balayage passif en balayage actif. Le système d'acquisition connaît en temps réel le débit d'ions et peut alors agir sur le balayage pour corriger la distribution de fluence résultante. La technique que j'ai utilisée (dont le schéma synoptique est décrit Fig. 3.22) consiste à :

1. mesurer le débit faisceau au moyen de la chambre à ionisation. Les données produites par SYROCO étant regroupées par paquets de 2ms, on mesure en fait le débit moyen sur 2ms.
2. convertir ce débit en vitesse de balayage (la vitesse de balayage est proportionnelle au débit)
3. intégrer la vitesse de balayage pour produire la position souhaitée à un instant donné du faisceau.
4. comparer cette position souhaitée à la position mesurée au moyen du capteur à effet Hall du balayage lent et produire un signal d'erreur égal à la différence entre ces deux positions.
5. Passer ce signal d'erreur dans un correcteur pour produire le signal de commande de l'alimentation de balayage lent. Celui-ci arrive avec un retard pur (dû à SYROCO) de l'ordre de 17ms sur l'alimentation.



[Fig 3.22] système d'asservissement du balayage lent au débit faisceau pour produire une fluence uniforme

Le système est alors bouclé et il réalise une poursuite en position.

Sa calibration consiste à identifier la réponse du système SYROCO + Alimentation de puissance + capteur en envoyant une commande de courant et en enregistrant le résultat. Nous obtenons la réponse en petits signaux (l'alimentation de puissance n'est pas linéaire !) qui est compensée par le correcteur. Le correcteur gère le comportement dynamique du système, mais pas la dosimétrie.

En définitive, c'est le coefficient A qui commande la dose administrée lors d'un passage. En effet, si l'utilisateur définit une consigne de « dose » N/S , alors le nombre total d'ions N_{tot} déversés sur le passage vaut :

$$N_{tot} = \frac{N}{S} \cdot \Delta x \cdot \Delta y \quad (3.1)$$

Comme par ailleurs, la vitesse de balayage est proportionnelle au débit de dose, précisément à travers A :

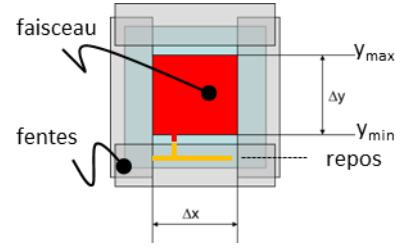
$$\frac{dy}{dt} = A \cdot \frac{dN}{dt} \quad (3.2)$$

Si on intègre cette expression sur un passage, la grandeur Δy est précisément égale à $A \cdot N_{tot}$. Il suffit donc de programmer le dispositif en donnant à A la valeur de l'Eq. 3.3 pour que la dose de consigne soit délivrée.

$$A = \frac{1}{\frac{N}{S} \cdot \Delta x} \quad (3.3)$$

On souhaite en général délivrer la dose de consigne en plusieurs passages. Pour ce faire, il faut placer le balayage lent dans le jeu de fentes et ouvrir le faisceau. C'est la position « repos » Fig. 3.23. Le système, calibré, « sait » à chaque instant où est le faisceau et quelle est son intensité. Pour le premier passage, il faut produire une commande pour placer le faisceau en y_{min} . Ensuite, l'asservissement prend le contrôle complet et va produire un déplacement de y_{min} ou y_{max} en déversant précisément le nombre d'ions qui a été calibré sur un passage. Arrivé en y_{max} , il suffit d'inverser le signe de la vitesse de balayage pour que celui-ci s'effectue dans l'autre direction, générant ainsi un nouveau passage. On continue ainsi jusqu'à atteindre le bon nombre de passages, on replace le faisceau dans les fentes verticales et on l'arrête.

La seule réelle difficulté relative à l'usage du système asservi est en réalité sa calibration, mais c'est aussi la seule façon d'obtenir des cartes de fluence uniformes quelles que soient les conditions de faisceau. Bien entendu, il faut que l'utilisateur ait confiance dans le système puisqu'il lui confie le contrôle total du déversement.



[Fig 3.23] configuration particulière
Du jeu de fentes pour l'asservissement

II.3- Conclusions

L'expérience acquise sur le projet DOSION est très précieuse.

- Elle a permis de mettre en œuvre une grande variété de détecteurs, ce qui est très enrichissant, pour finalement revenir aux fondamentaux, la chambre d'ionisation. Cette information est intéressante en soit : ce qui fonctionne doit être simple et facile à contrôler !
- Nous avons enfin pu assoir le développement du système d'acquisition FASTER qui n'en était, à l'époque qu'à ses débuts. L'une des grandes découvertes qui ressort de cette étude (et peut être moins dans le texte) est l'incalculable valeur de l'acquisition de données parfaitement synchronisées. Elle permet en effet de développer des méthodes de corrections très fines du comportement des détecteurs (que je n'ai pas développées mais qui sont décrites dans la thèse de Caroline Pautard).
- La complexité du faisceau est telle qu'elle nous a obligés à développer des solutions intéressantes de mesure et de contrôle.
- Enfin, nous sommes probablement les premiers à avoir expérimenté la calibration absolue d'une chambre en nombre d'ions au moyen d'un scintillateur plastique. Cette technique est très simple et surtout d'une efficacité absolument redoutable. Elle déplace le problème de la calibration en dose absolue (très douteuse avec les équipements actuels) et elle produit un lien direct avec la planification qui nécessite de connaître, non pas la dose, mais la fluence particulière.

IBIS, le démonstrateur de DOSION est opérationnel en mode contrôle faisceau, même s'il est peu utilisé, ce que l'on ne peut que regretter. L'asservissement du déversement s'est avéré efficace mais d'une complexité redoutable.

Le projet INFRA « France Hadron » va produire plus de temps faisceau pour les expériences de physique et de radiobiologie, pour l'hadronthérapie, à GANIL. Il ne fait aucun doute qu'un dispositif effectif de déversement doit être développé et cela sera le cas dans les mois qui viennent. Il sera basé, cette fois-ci sur le système FASTER qui est maintenant pérenne. Ce dispositif pourra bénéficier avantageusement de l'expérience acquise grâce à IBIS et ses différents détecteurs.

Publications relatives à Dosion/IBIS :

- Pautard C., « *réalisation d'un dispositif de contrôle et d'imagerie de faisceaux balayés d'ions* », Thèse de l'Université de Caen (2008).
- C. Pautard, E. Balanzat, G. Ban, E. Batin, B. Carniol, J. Colin, D. Cussol, D. Etasse, J.M. Fontbonne, M. Labalme, Ph. Laborie, « *On-line monitoring of fluence distributions and imaging of scanning ion beams* », *NIM (A)* 588 (2008) 448-456
-

Conclusions & perspectives

Ce chapitre de conclusions et de perspectives sera orienté suivant trois axes principaux :

- Le paragraphe « faisceaux & contrôle » sera l'occasion de faire un point précis sur les besoins particuliers de méthodes de contrôle associées à chaque méthode de déversement.
- Nous examinerons ensuite quelques éléments de dosimétrie pour les faisceaux de protons balayés et les faisceaux d'hadrons.
- Enfin, nous discuterons des interactions entre la physique nucléaire la radiobiologie et la clinique en hadronthérapie.

I- Faisceaux & contrôle

Les moyens de contrôle mis en œuvre dans les machines sont les garants de la bonne application du traitement. En définitive, on peut livrer une analyse efficace en examinant les besoins des faisceaux diffusés comparativement aux faisceaux balayés, ceci quelle que soit la nature des particules utilisés.

I.1- Faisceaux primaires

| Faisceaux diffusés | Faisceaux balayés |
|--|--|
| <p>Il faut contrôler de débit de dose à l'axe et le centrage sur la cible de diffusion.</p> <p>C'est l'objet de la chambre moniteur qui équipe les générateurs X de radiothérapie externe ou la chambre IC2/3Univ que nous avons développée pour IBA. Le détecteur est ici placé après la cible et il reste en place lors du traitement.</p> | <p>On doit contrôler le débit de dose intégré sur la totalité du faisceau, son alignement à l'axe, ainsi que sa forme, AVANT passage par les éléments de déflexion.</p> <p>Il est probable qu'en faisceau d'ions carbone, ce détecteur pourra être laissé inséré pendant le traitement.</p> <p>Pour ce qui est des protons, la diffusion qu'il produit dégraderait la qualité optique du faisceau (les aimants de balayages sont à plusieurs mètres du patient). On doit donc l'extraire de la ligne pendant le traitement.</p> <p>On fait donc ici une hypothèse sur la</p> |

| | |
|--|--|
| | répétabilité de l'optique de ligne. Par ailleurs, le débit de dose doit impérativement être contrôlé par ailleurs. |
|--|--|

Il ressort clairement ici que, le contrôle du faisceau primaire est robuste en faisceaux diffusés. Par contre, la transparence insuffisante des détecteurs utilisés en faisceaux balayés de protons impose de faire des hypothèses sur le comportement de la machine (de la source au système de déversement) lors du traitement puisque le système est aveugle sur ce point précis. La définition précise de la trajectoire des ions incidents nécessite théoriquement deux plans de contrôle et on travaille en réalité sur un point mesuré (voir plus loin) et un point estimé. Le développement de techniques de contrôle de position et de forme plus « transparentes²⁵ » permettrait sans aucun doute d'améliorer la robustesse des systèmes balayés de protons.

I.2- Rendement profond

| Faisceaux diffusés | Faisceaux balayés |
|---|--|
| Le rendement en profondeur ne change pas au cours du temps. Il est intégralement défini par les éléments de diffusion et l'énergie machine, à savoir, par construction de l'équipement. | Le rendement de chaque faisceau produisant le pic de Bragg étalé doit être mesuré individuellement. Théoriquement, il faudrait contrôler les rendements avant le tir pour éliminer les erreurs de sélection d'énergie et de transport sur la ligne. On peut néanmoins admettre que si le faisceau est correctement centré et de bonne largeur sur le ralentisseur, et s'il est correctement transmis sur la ligne (cf. point précédent) il arrivera avec la bonne énergie et le bon rendement dans le patient. |

I.3- Collimation passive ou virtuelle

| Faisceaux diffusés | Faisceaux balayés |
|--|--|
| Le champ plat est ici encore défini par construction. Par contre, la collimation (passive ou active, peu importe) génère une augmentation du rayonnement diffusé et il est théoriquement nécessaire de contrôler transversalement l'ensemble des champs appliqués. C'est précisément l'objet d'un équipement comme le DosiMap pour les faisceaux de photons. | La collimation virtuelle ne génère pas de diffusé supplémentaire. Par contre, ce mécanisme qui est obtenu par balayage du faisceau nécessite un contrôle rigoureux du débit, ainsi que de sa position et de sa forme (modifiée par les aimants de balayage) juste avant l'entrée dans le patient. C'est la raison pour laquelle nous avons développé les IC2/3PBS. |

²⁵ L'insertion des moyens de contrôle produit inévitablement une augmentation de l'émittance du faisceau qui se traduit par un élargissement de celui-ci dans le plan focal du patient. C'est le même phénomène que la conservation de l'étendue géométrique évoquée dans le chapitre II.

I.4- Recette

| Faisceaux diffusés | Faisceaux balayés |
|--|---|
| <p>La recette d'un faisceau diffusé peut se faire au moyen d'une simple chambre d'ionisation « ponctuelle » déplacée sur les axes X, Y ou Z pour la profondeur.</p> <p>C'est laborieux, mais très efficace (Il faut compter typiquement 1s par point de mesure).</p> | <p>Le déversement d'un faisceau balayé peut durer plusieurs dizaines de secondes pour le volume complet. L'acquisition d'un point de mesure nécessitant de tirer le traitement intégral, le contrôle, ne serait-ce qu'à une dimension devient quasiment impossible.</p> |

On constate ici un problème majeur sur la recette des machines protons ou plus généralement d'hadrons. Conscient de cette difficulté, IBA a développé un détecteur constitué de centaines de chambres d'ionisation empilées les unes sur les autres, appelé Multi Layer Ionisation Chamber (MLIC pour les intimes). Le MLIC mesure certes correctement le rendement à l'axe, mais n'est pas capable de faire de mesure dans le plan, si ce n'est par reconstruction des faisceaux incidents. Cette étape est purement calculatoire et, même si elle est basée sur des collections de mesure (pour déterminer précisément la diffusion), elle ne remplace pas une mesure précise et directe.

Nous avons essayé d'adapter la stratégie du DosiMap aux faisceaux de protons, mais la forte dépendance de la quantité de lumière au TEL (voir plus loin) nécessite l'emploi de coefficients de correction très variables et rend l'exploitation des résultats très douteuse.

I.5- Dosimétrie patient

| photons | Protons et hadrons |
|--|--|
| <p>Il est d'usage de vérifier l'application du traitement directement sur le patient en plaçant à la surface un détecteur (silicium par exemple) équipé d'un capuchon d'équilibrage permettant de placer virtuellement celui-ci à quelques cm de profondeur. Ce contrôle perturbe peu le traitement car la dose en profondeur provient assez largement du diffusé dans le patient.</p> | <p>La dosimétrie patient, au sens des faisceaux de photons est impossible en faisceaux d'hadrons (elle se traduirait par la non irradiation du volume cible, ou tout du moins par un décalage du rendement en profondeur).</p> |

La dosimétrie patients en faisceaux d'hadrons est réellement problématique. La seule approche viable consisterait à placer un détecteur aussi transparent que possible (pour ne pas perturber la profondeur atteinte par le faisceau) et à reconstruire, à partir des segments de dose mesurés en entrée, la dose en profondeur, opération qui nécessite la connaissance de l'énergie machine pour chaque plan de traitement.

II- Dosimétrie

II.1- L'escalade du débit de dose

On assiste, parallèlement à l'évolution des machines de traitement, à une augmentation importante des débits de dose délivrés. Le protocole international de dosimétrie actuellement utilisé dans les centres de traitement, le TRS398, est développé autour de l'usage de chambre à ionisation dont le fonctionnement est correctement décrit pour des débits de dose « usuels » correspondant à quelques $\text{Gy} \cdot \text{min}^{-1}$, ceci en faisceaux continus (Cobalt) ou pulsés (générateurs X).

De l'aveu même des rédacteurs du TRS398, les recommandations ne s'appliquent qu'avec circonspection aux faisceaux d'hadrons balayés, qu'il s'agisse de protons et surtout des autres ions. Rappelons à ce sujet que la technique de balayage nécessite des débits instantanés de l'ordre de $100 \text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la pellicule distale de la tumeur. Enfin, le nouvel accélérateur compact d'IBA, le S2C2 produira des faisceaux pouvant monter à $50 \text{kGy} \cdot \text{s}^{-1}$ (suite à la structure temporelle particulière de cette machine).

Dès lors, deux remarques peuvent être faites.

1. Il convient de s'intéresser à nouveau, de très près, à la radiobiologie des faisceaux de protons. Les courbes de survie cellulaire permettant d'établir l'EBR de l'ordre 1,1 n'ont peut-être plus de sens puisqu'elles sont généralement générées sur des machines à protons diffusés²⁶.
2. Il est absolument certain que les chambres d'ionisation ne sont pas aussi robustes vis-à-vis du débit de dose que les cellules !

On peut donc raisonnablement affirmer que les recommandations du TRS398 ne sont pas adaptées aux faisceaux balayés. Il est absolument certain qu'une réflexion importante doit être portée sur ce point précis. Comment uniformiser les règles de dosimétrie en faisceaux balayés ?

II.2- Les non-linéarités d'un détecteur

La proportionnalité de la réponse d'un détecteur à la dose est basée, rappelons-le, sur plusieurs concepts :

- L'équivalence eau. Elle peut généralement être corrigée pourvu que l'on connaisse parfaitement l'énergie des particules incidentes. C'est possible en faisceaux de protons, bien que complexe. En faisceau d'ions carbone, l'évolution du cocktail de particules est complexe et rend le résultat encore plus douteux. Notons que les matériaux proches de l'eau en termes de densité électronique et de composition chimique sont de bons équivalents eau.

²⁶ Quelques études semblent néanmoins montrer que, si effet il y a, il est relativement faible [Matsuura-2010].

- La production d'un courant proportionnel au débit de dose ou d'une charge proportionnelle à la dose. Les chambres d'ionisation sont parfaitement linéaires pour des débits de dose usuels. Passé quelques Gy.s⁻¹, les phénomènes de recombinaisons commencent à apparaître et produisent un défaut de collection des charges d'autant plus important que le débit est élevé. Si l'on regarde du côté des scintillateurs, c'est le mécanisme de création de lumière qui est en cause suite au phénomène de quenching²⁷.
- Les grandeurs d'influence. Nous avons évoqué le rayonnement pour les scintillateurs pour lesquels nous avons proposé des solutions efficaces. Les siliciums sont affectés par des dérives thermiques.

Il est absolument certain que l'augmentation de débit de dose va poser de sérieuses difficultés sur l'usage de détecteurs gazeux. Cet aspect particulier fait d'ailleurs l'objet de la thèse de Guillaume Boissonnat (dirigée par Jean Colin et moi-même). Le nouvel S2C2 va nécessiter, pour son contrôle, des développements très particuliers auxquels nous participerons.

Sur le plan des scintillateurs, le quenching, couplé à la non équivalence tissus de bon nombre d'entre eux, est un frein assez sérieux à leur usage sous faisceaux d'hadrons (protons ou ions carbone). Des caractérisations précises méritent d'être engagées pour vérifier ces aspects précis.

II.3- Fourre-tout

Nous avons affirmé les faiblesses du TRS398. En réalité, ce protocole constitue un code de bonnes pratiques alors que les difficultés en faisceaux d'hadrons sont plus fondamentales.

En premier lieu on peut se poser, de façon peut être un peu radicale, il faut bien l'admettre, la question de l'utilité de la « dosimétrie physique intégrée » en hadronthérapie.

Ensuite, on peut se poser la question (tout aussi radicale) du sens de la dosimétrie absolue en faisceaux d'hadrons.

Lorsqu'une chambre d'ionisation est calibrée relativement à un dosimètre absolu (calorimètre à eau par exemple), celle-ci constitue un étalon secondaire du Gray et modulo quelques corrections « cosmétiques » (de quelques pourcents tout au plus) de sa réponse (température, pression, facteur de qualité de l'accélérateur, polarité...), sa réponse est juste. Elle permet de prédire l'effet des rayonnements appliqués.

Cela n'est plus le cas en faisceaux d'ions carbone (voir Chap. I). Une chambre d'ionisation donnant la même lecture (même dose physique) ne permet plus de prédire l'effet, si ce n'est par l'usage de moyens de calculs adaptés (le TPS) et une connaissance précise de son environnement.

Le ton des deux questions précédentes était volontairement provocateur (la dose physique permet quand même d'effectuer le contrôle qualité de la machine de façon simple), mais il faut

²⁷ Le quenching est une dépendance de la quantité de lumière produite au TEL des particules incidentes.

s'interroger sur le développement et la généralisation de détecteurs spécifiques mesurant le spectre en TEL²⁸ au point où ils sont insérés. Ces équipements existent (à quelques unités seulement) mais sont complexes à utiliser. Couplés à la technique de calibration absolue en nombre d'ions décrite au Chap. III, ces appareils pourraient presque permettre de se passer de la dosimétrie absolue en Gy. Il y a très certainement, sur ce point précis, une activité de Recherche et Développement à amplifier.

Cette approche ne contournera pas l'usage de codes de calculs, mais elle permettrait de rentrer dans ces codes les données fondamentales à leur fonctionnement.

III- Interactions physique/radiobiologie/clinique

Le champ de la radiothérapie externe est relativement nouveau pour la communauté de la physique nucléaire Française puisque j'ai probablement été l'un des tous premiers à l'investir vers 1998, sous la direction de Bernard Tamain. Cela reste une spécificité purement nationale qui est fort heureusement en train de changer. Les physiciens nucléaires commencent à s'intéresser au sujet, de façon fondamentale et appliquée.

Il est de notre responsabilité de fournir les données nucléaires de qualité pour l'hadronthérapie. Cela passe aussi bien par des données expérimentales sur la fragmentation des ions incidents que sur le développement de modèles nucléaires fiables dans le domaine d'énergie de l'hadronthérapie.

C'est également le cas pour le développement de détecteurs. S'il faut se garder des simplifications extrêmes²⁹, c'est bien à l'IN2P3 et au CEA que l'on trouve la plus grande communauté de concepteurs expérimentés d'équipements pour la mesure de particules ionisantes!

Au-delà de ces aspects triviaux, une forme de collaboration approfondie doit nécessairement voir le jour entre physiciens nucléaires, radiobiologistes et cliniciens (thérapeutes et physiciens médicaux) ; les premiers étant les plus à même d'intégrer les effets mesurés par les seconds pour parvenir à définir les stratégies efficaces de traitement permettant aux troisièmes d'aboutir à leurs objectifs. Pour cela, il me paraît nécessaire d'enfermer toute cette population dans un même lieu autour de la même machine à café !

A ce titre, le développement à Caen du projet Archade est réellement une opportunité exceptionnelle. Sur le même site, nous disposerons d'une machine de recherche hadrons (carbones et autres ions), d'une machine protons de dernière génération (le S2C2 d'IBA) et à quelques centaines de mètres à peine, au centre François Baclesse, des dernières machines photons (CyberKnife, tomothérapie, accélérateurs équipés de collimateurs multilames).

²⁸ Le spectre en TEL est un minimum puisque nous avons vu que l'identité de la particule a aussi une incidence sur la dose biologique

²⁹ Ça n'est pas parce qu'on sait mesurer des rayonnements ionisants que l'on est capable de faire un bon détecteur pour la radiothérapie

Enfin, pour terminer, je rappellerai les trois conclusions importantes du chapitre I, car elles constituent une ligne directrice importante :

- Les machines photons sont à leur apogée. La principale évolution proviendrait du caractère applicable en pratique des courbes de Le Péchoux et al (Chap. I, §5.1) qui ouvrirait de nouvelles modalités de déversement (faisceaux pulsés intenses).
- Les machines protons, compte tenu de leur balistique très avantageuse, constituent l'avenir de la radiothérapie à faible TEL. Leur déploiement intensif sera une avancée majeure pour le traitement de nombreuses indications complexes.
- Les faisceaux d'ions (carbone par exemple) n'en sont qu'à leur balbutiement. Ils possèdent un potentiel d'optimisation probablement exceptionnel qui reste très largement à explorer, même si la France à un train (TGV ?) de retard sur l'Allemagne et le Japon.

Annexe I : Modélisation de faisceaux d'hadrons

La modélisation d'un faisceau d'hadron est l'étape initiale du développement d'un TPS. Cette modélisation est relativement simple dans le cas de faisceaux de protons et nous ne ferons, ici, que résumer les résultats fondamentaux des articles suivants [Szymanowshi-2001], [Bortfeld-1997] et [Hong-1996].

Pour ce qui est des ions carbone, les approches sont multiples. On peut citer par exemple l'approche analytique de [Kempe-2010]. Pour ma part, j'ai souhaité, dans un souci de rapidité de calculs, développer une solution formelle à ce problème, solution qui est décrite in extenso dans les lignes qui suivent.

I- Modélisation d'un faisceau de protons

Un faisceau de protons naturel (d'énergie parfaitement définie) se modélise particulièrement bien et on parvient assez facilement à des écritures concises du transfert d'énergie le long de son parcours. Voici un compendium très utile permettant d'écrire la distribution de dose d'un faisceau de protons en tous points de l'espace :

I.1- Relation TEL vs parcours résiduel :

$$TEL = 5,075 \cdot (R_0 - z)^{-0,453} \quad (A1.1)$$

TEL en keV. μm^{-1}

R_0 , parcours planifié à l'entrée en mm

z , profondeur où on mesure le TEL en mm

I.2- Intégration du straggling longitudinal :

Celle-ci revient à convoluer le TEL initial par une gaussienne dépendant de la profondeur. En pratique, il suffit de prendre le même écart-type tout le long du parcours (en faisant quand même attention à l'entrée).

$$\overline{TEL} = TEL * \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma_{//}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{z}{\sigma_{//}}\right)^2\right) \quad (A1.2)$$

TEL en keV.μm⁻¹

σ_{//}, straggling longitudinal en mm

Le symbole « * » de l'équation A1.2 dénote le produit de convolution.

I.3- Evaluation du straggling longitudinal :

$$\sigma_{//} = 0,014 \cdot R_0^{0,935} \quad (A1.3)$$

σ_{//}, straggling longitudinal en mm

R₀, parcours planifié à l'entrée en mm

I.4- Evaluation de la fluence :

On fait intervenir ici l'atténuation du nombre de protons incidents ainsi que l'écart-type du faisceau à la profondeur considérée (supposé identique sur les axes X et Y).

$$\Phi(x, y, z) = \exp\left(-\frac{z}{890}\right) \cdot \frac{1}{2\pi \cdot \sigma_{\perp}^2} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \frac{x^2 + y^2}{\sigma_{\perp}^2}\right) \quad (A1.4)$$

Φ, fluence en mm⁻²

σ_⊥, écart-type transverse à la profondeur z, en mm

I.5- Evaluation de l'écart-type transverse :

$$\sigma_{\perp}^2(z) = \sigma_{optique}^2(z) + \sigma_{protons}^2(z) \quad (A1.5)$$

σ_⊥, écart-type transverse à la profondeur z, en mm

σ_{optique}, contribution de l'optique faisceau (constante pour un faisceau parallèle en entrée), en mm

σ_{protons}, contribution du straggling des protons dans l'eau, en mm

I.6- Evaluation du straggling transverse des protons :

$$\sigma_{protons} = 2,3 \cdot 10^{-2} \cdot R_0 \cdot \left(\frac{z}{R_0}\right)^{1,7562} \quad (A1.6)$$

σ_{protons}, contribution du straggling des protons dans l'eau, en mm

R₀, parcours planifié à l'entrée en mm

On notera que cette modélisation produit des rendements de faisceaux monoénergétiques alors qu'en pratique, leur ralentissement a tendance à élargir l'énergie qu'ils ont à l'entrée du patient. Le traitement rigoureux de cet élargissement consiste à convoluer les faisceaux élémentaires sur leur spectre en énergie. Une autre approche, un peu moins rigoureuse mais tout aussi efficace en pratique consiste à augmenter artificiellement le straggling longitudinal pour l'adapter au cas précis de la ligne à modéliser.

II- Modélisation d'un faisceau d'ions carbone

La modélisation d'un faisceau d'ions carbone est plus complexe que celle d'un faisceau de protons. Cette complexité n'est pas à chercher dans la physique du ralentissement des particules (qui est approximativement la même), mais dans le phénomène (nouveau pour les ions carbone) de fragmentation. En chaque étape de calcul, il faut intégrer la fragmentation des ions carbone incidents et suivre les fragments qui ont été produits avant. Cela a pour effet de complexifier singulièrement le résultat. Nous allons voir que, sous la contrainte de certaines hypothèses simples (résumées plus bas), cette formulation complète est accessible au calcul, au moins dans l'approximation de faisceaux étendus transversalement et pour l'établissement de pics de Bragg étalés.

En définitive, nous avons besoin, pour intégrer le comportement radiobiologique du volume cible, de produire le spectre de fluence en TEL en chaque point du rendement pour chaque espèce. C'est précisément cet objectif que je vais décrire à présent.

II.1- Rendements dans l'eau hors fragmentation

La figure 1.25 suggère que le TEL des différents ions que nous devons suivre ($A=1$ à 6) suit des lois d'échelle très simples dans l'eau. En pratique, une très bonne approximation de TEL consiste, au-delà de $10\mu\text{m}$, à prendre :

$$TEL = 4,767 \cdot Z^2 \cdot \left(R \cdot \frac{Z^2}{A} \right)^{-0,4286} \quad \text{ou encore} \quad TEL = 23,4 \cdot Z^2 \cdot \left(\frac{E}{A} \right)^{-0,75} \quad (A1.7)$$

TEL en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

R , le parcours résiduel de l'ion en mm

E , son énergie en MeV

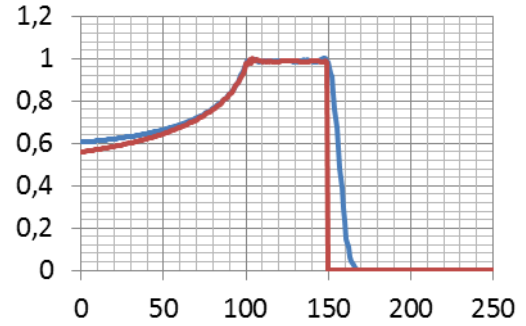
Z & A , le nombre de charges et le nombre de masse de l'ion (sans unités)

Pour connaître le TEL d'un ion entrant dans l'eau avec un parcours résiduel R_0 , à la profondeur z , il suffit de remplacer R par $R_0 - z$ dans l'expression ci-dessus. Une très bonne approximation du TEL moyen consiste à arrêter le calcul environ 1mm avant le parcours R prévu et à admettre que le TEL est constant entre cette borne et le parcours complet. Nous ferons, plus tard, référence à la première fonction sous la forme $TEL_{A,Z}(R)$.

Dans le même ordre d'idée, on peut établir, les relations entre l'énergie et le parcours suivantes :

$$E = 8,342 \cdot A \cdot \left(R \cdot \frac{Z^2}{A} \right)^{0,5714} \quad R = 0,02442 \cdot \frac{A}{Z^2} \cdot \left(\frac{E}{A} \right)^{1,75} \quad (A1.8)$$

Nous utiliserons par la suite ces fonctions sous la forme $E = f_{A,Z}(R)$ et $R = f_{A,Z}^{-1}(E)$. La décision d'ajuster tous les ions par une seule équation est bien entendu discutable. On retrouve, par exemple pour les protons, des relations proches de celles exprimées à leur sujet, mais les coefficients d'ajustement sont très légèrement différents, suggérant que les résultats sont moins précis, ce qui est le cas (typiquement de l'ordre de 5% à 50mm et 10% à 200mm pour le TEL). Par contre, ce choix conduira à des simplifications spectaculaires sans lesquelles il n'aurait probablement pas été possible de conduire les calculs. En pratique, on peut comparer un rendement planifié avec une base de faisceaux réels (celle du paragraphe sur les protons) et la base « synthétique » développée ici. Le résultat, exposé Fig. A1.1 montre les conséquences de ce choix : essentiellement une légère sous-détermination de la dose à l'entrée (de l'ordre de 5%). La pénombre sur la pellicule distale n'est également pas présente sur cette approche. En pratique, elle est minimale pour les ions carbone et c'est bien la fragmentation qui va jouer un rôle important.



[Fig A1.1] superposition du pic de Bragg étalé produit par une base de faisceaux mesurés (bleu) et de façon formelle (rouge)

II.2- Fragmentation du carbone

Pour intégrer la fragmentation, nous ferons les hypothèses simplificatrices suivantes :

- (1) que le taux de fragmentation des ions carbone ne dépend pas de l'énergie du projectile. Il est constant sur tout le parcours
- (2) que la distribution isotopique des fragments est la même sur tout le parcours, mais dépend du (A ; Z) des fragments.
- (3) que les fragments produits vont à la vitesse du faisceau incident
- (4) que la contribution des fragments secondaires issus de la fragmentation des fragments primaires est négligeable devant la dose provenant du faisceau et de ses fragments primaires

L'hypothèse (1) permet d'évaluer la fluence des ions carbone le long du parcours :

$$\Phi_C(z) = \Phi_C^0 \cdot \exp\left(-\frac{z}{\lambda_C}\right) \quad (A1.9)$$

Φ_C et Φ_C^0 , resp. fluence des ions carbone à la profondeur z et à l'entrée du faisceau en mm^{-2}

z , profondeur d'eau en mm

λ_C , longueur d'atténuation du carbone en mm

Le spectre de fluence de l'ion primaire est une fonction de Dirac d'amplitude $\Phi_C(z)$ située à la position $TEL(z)$.

II.3- Fluence des ions secondaires

Nous allons à présent calculer la fluence à la profondeur z d'une espèce secondaire produite à la profondeur z_s (en supposant qu'elle parvienne effectivement en ce point). Cette espèce est issue de la fragmentation du faisceau qui, pour un ion carbone, va générer en moyenne k_χ ions secondaires de l'espèce χ . Dont une partie va fragmenter à son tour sur son trajet.

Il est important de prendre en charge la fragmentation des secondaires. En effet, la production d'ions secondaires va jusqu'au bore qui, même s'il est produit en faible quantité, présente un TEL comparable aux ions carbone. Compte tenu de la masse du bore, sa section efficace de collision n'est pas très différente de celle du faisceau de carbones primaire et il doit être traité avec les mêmes égards que celui-ci. Par contre, la contribution de ses fragments intervient ensuite à un ordre bien inférieur et nous ne l'intégrerons pas au calcul.

$$\frac{d\Phi_\chi}{dz_s}(z) = -\frac{d\Phi_C}{dz_s} \cdot k_\chi \cdot \exp\left(-\frac{z-z_s}{\lambda_\chi}\right) = \frac{k_\chi \cdot \Phi_C^0}{\lambda_C} \cdot \exp\left(-\frac{1}{\lambda_\chi} \cdot z + \left(\frac{1}{\lambda_\chi} - \frac{1}{\lambda_C}\right) \cdot z_s\right) \quad (A1.10)$$

Φ_χ et Φ_C^0 , resp. fluence des ions de l'espèce χ à la profondeur z et du carbone à l'entrée du faisceau en mm^{-2}

z , profondeur d'eau en mm

z_s , profondeur où a eu lieu la fragmentation

λ_C, λ_χ , resp. longueur d'atténuation du carbone et de l'ion secondaire en mm

On peut à présent expliciter les variables choisies pour ce calcul. Le tableau [Tab. A1.1] contient les longueurs d'atténuation des différentes espèces d'ions, ainsi que leur taux de production, par fragmentation du carbone incident :

| | H | He | Li | Be | B | C |
|----------------|-----|-----|-------|------|------|------|
| λ (mm) | 893 | 341 | 233 | 210 | 194 | 230 |
| k | 2,0 | 0,7 | 0,156 | 0,08 | 0,16 | N.A. |

[Tab A1.1] Longueur d'atténuation et taux de production des différentes espèces d'ions pour un carbone incident

Les longueurs d'atténuation sont extraites de [Kempe-2010].et les taux de production sont ajustés pour reproduire le taux de fragments secondaires générés par MCHIT pour un trajet carbone de 250mm.

II.4- TEL des fragments

Pour évaluer le spectre de fluence en TEL, il nous faut en premier lieu mesurer le TEL des espèces secondaires à une profondeur z donnée. L'hypothèse (3) nous permet de connaître l'énergie à laquelle sont produits les secondaires lors de la fragmentation à la profondeur z_s :

$$v_\chi = v_C \Leftrightarrow E_\chi = \frac{A_\chi}{A_C} \cdot E_C \quad (\text{A1.11})$$

E_χ et E_C , resp. énergie du fragment et de l'ion carbone lors d'une collision, en MeV

A_χ et A_C , resp. masse du fragment produit et du carbone

Le parcours du fragment produit à la profondeur z_s , Rf_χ , par fragmentation d'un ion carbone initialement prévu pour aller à la profondeur R_C^0 s'écrit donc :

$$Rf_\chi = f_\chi^{-1} \left(\frac{A_\chi}{A_C} \cdot f_C(R_C^0 - z_s) \right) \quad (\text{A1.12})$$

E_χ et E_C , resp. énergie du fragment et de l'ion carbone lors d'une collision, en MeV

A_χ et A_C , resp. masse du fragment produit et du carbone

Les fonctions liant le parcours à l'énergie étant réciproques l'une de l'autre, avec donc des puissances inverses sur les variables, on parvient à une simplification très élégante et simple du parcours :

$$Rf_\chi = (R_C^0 - z_s) \cdot \omega \quad \text{avec} \quad \omega = \frac{A_\chi}{Z_\chi^2} \cdot \frac{Z_C^2}{A_C} \quad (\text{A1.13})$$

La signification du coefficient ω est très simple, c'est l'amplification de parcours générée par le changement de nature des particules lors de la fragmentation. Ce coefficient vaut, par exemple 3 pour les protons ou les alphas. Ces deux types de particules vont donc sensiblement à la même profondeur lorsqu'elles sont produites et si l'ion carbone, planifié par exemple pour 200mm, fragmente à l'entrée, les protons ou alphas produits auront un parcours de 600mm dans l'eau.

Nous pouvons enfin exprimer le TEL, à la profondeur z , des fragments produits à z_s :

$$TEL_\chi = TEL_\chi(Rf_\chi - (z - z_s)) = a \cdot Z_\chi^2 \cdot \left((R_C^0 \cdot \omega - z_s \cdot (\omega - 1) - z) \cdot \frac{Z_\chi^2}{A_\chi} \right)^b \quad (\text{A1.14})$$

$a = 4,7671$ et $b = -0,4286$

Cette expression très générale du TEL présente des bornes différentes suivant l'endroit où elle est évaluée :

| | Avant pic de Bragg | Après pic de Bragg | |
|-------------|--|--|------------|
| | | $R_C^0 \cdot \omega - z > \varepsilon$ | ailleurs |
| TEL_{min} | $TEL_{\chi}(R_C^0 \cdot \omega - z)$ | $TEL_{\chi}(R_C^0 \cdot \omega - z)$ | Non défini |
| TEL_{max} | $TEL_{\chi}((R_C^0 - z) \cdot \omega)$ | $TEL_{\chi}(\varepsilon)$ | Non défini |

[Tab A1.2] définition des bornes de validité valables pour l'évaluation du TEL

Dans ce cas, ε représente le parcours minimal pour lequel les expressions ont un sens, soit typiquement 500 μ m.

II.5- Spectre de fluence en TEL des secondaires

Evaluer le spectre de fluence en TEL consiste à calculer la grandeur $d\Phi_{\chi}/dTEL$ en chaque point du rendement. Pour cela, on peut remarquer que :

$$\frac{d\Phi_{\chi}}{dTEL} = \frac{d\Phi_{\chi}}{dz_s} \cdot \frac{dz_s}{dTEL} = \frac{d\Phi_{\chi}}{dz_s} \bigg/ \frac{dTEL}{dz_s} \quad (A1.15)$$

La dérivée de la fluence a déjà été évaluée plus haut [Eq. A1.10]. Pour ce qui est du TEL, nous pouvons écrire :

$$\frac{dTEL_{\chi}}{dz_s} = a \cdot b \cdot (1 - \omega) \cdot \frac{Z_{\chi}^4}{A_{\chi}} \cdot \left((R_C^0 \cdot \omega - z_s \cdot (\omega - 1) - z) \cdot \frac{Z_{\chi}^2}{A_{\chi}} \right)^{b-1} \quad (A1.16)$$

Il reste donc à éliminer de ces expressions la variable z_s . Pour cela, on peut constater que le terme sous la puissance apparaît déjà dans l'expression [Eq. A1.14], ce qui conduit à faire le changement de variables :

$$z_s = \frac{1}{\omega - 1} \cdot \left(R_C^0 \cdot \omega - z - \frac{A_{\chi}}{Z_{\chi}^2} \left(\frac{TEL_{\chi}}{a \cdot Z_{\chi}^2} \right)^{\frac{1}{b}} \right) \quad (A1.17)$$

Pour trouver, sur les bornes définies plus haut :

$$\frac{dTEL_{\chi}}{dz_s} = a \cdot b \cdot (1 - \omega) \cdot \frac{Z_{\chi}^4}{A_{\chi}} \cdot \left(\frac{TEL_{\chi}}{a \cdot Z_{\chi}^2} \right)^{1-\frac{1}{b}} \quad (A1.18)$$

Et,

$$\frac{d\Phi_{\chi}}{dz_s}(z) = \frac{k_{\chi} \cdot \Phi_C^0}{\lambda_C} \cdot \exp \left(-\frac{1}{\lambda_{\chi}} \cdot z + \left(\frac{1}{\lambda_{\chi}} - \frac{1}{\lambda_C} \right) \cdot \frac{1}{\omega - 1} \cdot \left(R_C^0 \cdot \omega - z - \frac{A_{\chi}}{Z_{\chi}^2} \left(\frac{TEL_{\chi}}{a \cdot Z_{\chi}^2} \right)^{\frac{1}{b}} \right) \right) \quad (A1.19)$$

Dont nous tirons l'expression du spectre de fluence en TEL recherché :

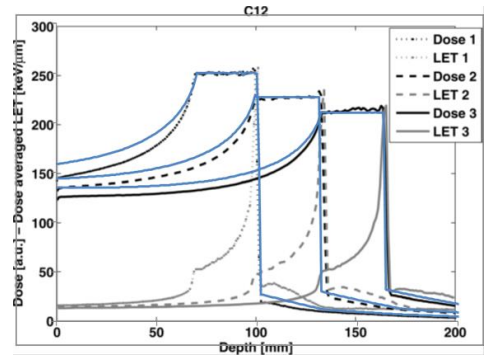
$$\frac{d\Phi_{\chi}}{dTEL} = \frac{\frac{k_{\chi} \cdot \Phi_C^0}{\lambda_C} \cdot \exp \left(-\frac{1}{\lambda_{\chi}} \cdot z + \left(\frac{1}{\lambda_{\chi}} - \frac{1}{\lambda_C} \right) \cdot \frac{1}{\omega - 1} \cdot \left(R_C^0 \cdot \omega - z - \frac{A_{\chi}}{Z_{\chi}^2} \left(\frac{TEL}{a \cdot Z_{\chi}^2} \right)^{\frac{1}{b}} \right) \right)}{a \cdot b \cdot (1 - \omega) \cdot \frac{Z_{\chi}^4}{A_{\chi}} \cdot \left(\frac{TEL}{a \cdot Z_{\chi}^2} \right)^{1 - \frac{1}{b}}} \Bigg|_{TEL_{\min}}^{TEL_{\max}} \quad (A1.20)$$

II.6- Expression du rendement de dose en profondeur

On peut exprimer analytiquement la dose à partir du formalisme précédent. Il suffit, pour cela de recourir aux définitions qui ont déjà été évoquées et de sommer sur toutes les contributions (carbones incidents et fragments secondaires).

$$D(z) = \frac{1,6 \cdot 10^{-7}}{\rho} \cdot \left[\sum_{\chi} \left[\int_{TEL_{\chi, \min}}^{TEL_{\chi, \max}} \frac{d\Phi_{\chi}}{dTEL}(z) \cdot TEL \cdot dTEL \right] + \Phi_C(z) \cdot TEL_C (R_C^C - z) \right] \quad (A1.21)$$

Il est enfin intéressant, à cette étape, de comparer les résultats de ce calcul analytique à des rendements produits par Monte-Carlo (extraits de [kantemiris-2011]) (figure ci-contre). Ici, les auteurs ont réalisé un pic de Bragg étalé sur la dose physique (comme pour un faisceau de protons). On constate, Fig A1.2, qu'à l'instar des protons, le modèle surestime la dose à l'entrée d'à peu près 4% de la dose planifiée au plateau. La forme et l'amplitude de la fragmentation sont néanmoins correctement décrites.



[Fig A1.2] superposition de calcul de pic de Bragg étalés (en noir MC, en bleu, calcul formel)

Annexe II : Flot de calcul du DosiMap

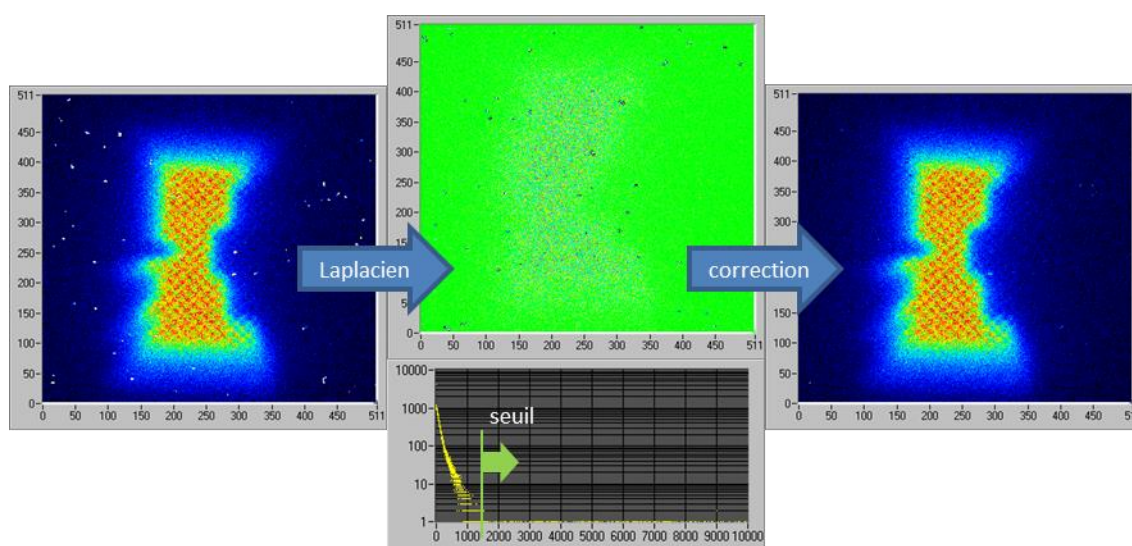
Le flot de calcul du DosiMap suit une progression logique qui consiste :

1. à éliminer les impacts des rayonnements diffusés
2. à démoduler et redresser les images pour extraire, d'une part la scintillation et d'autre par la lumière Čerenkov
3. à corriger la scintillation du bruit de l'erreur de redressement
4. à filtrer passe-bas pour réduire la bande passante au strict nécessaire
5. à corriger spatialement l'image de ses déformations
6. à appliquer la fonction de calibration spatiale

I- Elimination des impacts

Les impacts sur la surface du capteur proviennent d'électrons de haute énergie qui ont traversé un pixel. L'énergie déposée dans le pixel, lors de tels événements est importante, comparativement au flux lumineux incident, et ces derniers sont assez aisément détectables.

La stratégie que j'ai adoptée est illustrée sur la figure A2.1, correspondant à un segment de 500ms où les impacts sont clairement visibles:



[Fig A2.1] l'élimination des « impacts » (image de gauche) passe par la production de l'image dérivée (centre) sur laquelle on applique un seuil qui permet de détecter et de corriger leur effet (image de droite)

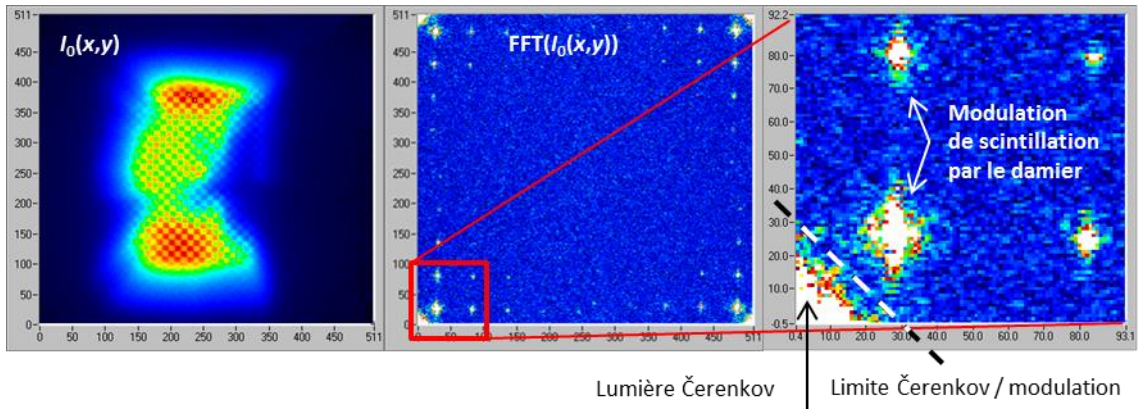
On commence par appliquer un filtre laplacien sur l'image afin de rehausser le contraste entre les impacts (impulsionnels) et le fond (modulé à basses fréquences) :

$$\Delta = \begin{pmatrix} 0 & -0,25 & 0 \\ -0,25 & 1 & -0,25 \\ 0 & -0,25 & 0 \end{pmatrix}$$

Pour obtenir l'image centrale de la figure A1.1 et son histogramme. La partie, ici en dessous de 1500bins, correspond à l'image alors que tous les points au-dessus sont liés aux impacts. Dès qu'un point dépasse ce seuil, on le marque sur l'image, ainsi que ses huit voisins immédiats. Ensuite, on cherche dans l'image précédente ou la suivante, les points situés au même endroit, mais qui n'ont pas été impactés. Ceux-ci remplacent alors purement et simplement nos zones neutralisées pour former l'image restaurée à droite de la figure A1.1.

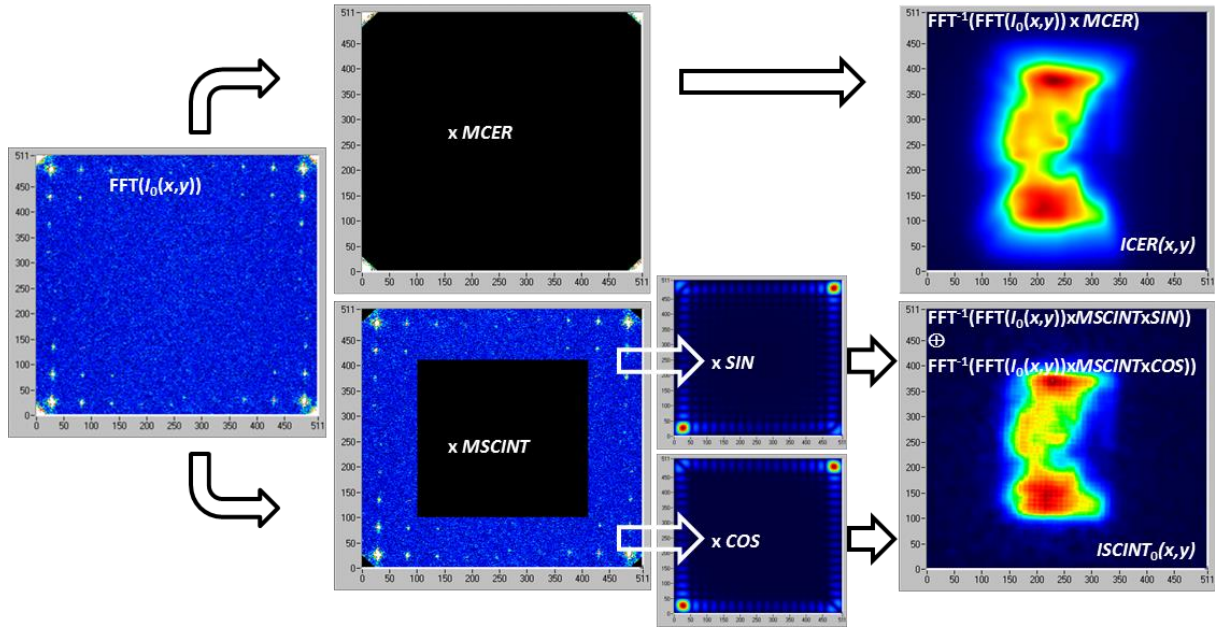
II- Démodulation/redressement

L'étape de démodulation/redressement est cruciale. Toutes les images étant nettoyées des impacts, on peut les sommer pour obtenir la distribution de lumière $I_0(x,y)$ suivante et sa transformée de Fourier (Fig. A2.2 au centre).



[Fig A2.2] L'image originale (à gauche) contient la scintillation modulée et la lumière Čerenkov. Sa transformée de Fourier (au centre et un zoom à droite) permet clairement d'en délimiter les différentes contributions.

Ensuite, on peut extraire la lumière Čerenkov en appliquant, sur la transformée de Fourier, le masque $MCER$ où seuls les angles sont conservés. Plus intéressant, on extrait la scintillation en appliquant, en premier lieu un masque $MSCINT$ éliminant les zones ne contenant pas d'information modulée (le Čerenkov et le centre de l'image) suivi d'une part d'un masque SIN et d'autre part, d'un masque COS dont les fréquences spatiales sont calées sur le pic de modulation de la scintillation:



[Fig A2.3] flot de calculs permettant d'obtenir l'image du Čerenkov ou de la scintillation.

On calcule les transformées inverses de ces images, ce qui donne directement la lumière Čerenkov. Pour la scintillation, il faut prendre le module des transformées inverses à travers SIN et COS pour obtenir le résultat³⁰. Les images, $ICER(x,y)$ et $ISCINT_0(x,y)$ découlent de ce flot de calculs.

On distingue clairement sur l'image de scintillation, les résidus du masque de modulation. Ceux-ci vont disparaître un peu plus tard lors de l'opération de filtrage passe-bas.

De façon plus synthétique, la liste d'opérations suivante permet de calculer la scintillation démodulée :

```

TF (I0(x,y)) → TF_I0
TF_I0 x MSCINT → TF_I0_filtrée

TF (Image_cos) → TF_cos
TF (Image_sin) → TF_sin

TF-1(TF_I0_filtrée x TF_cos) → image_cos(x,y)
TF-1(TF_I0_filtrée x TF_sin) → image_sin(x,y)

IScint0(x,y) = sqrt (image_cos(x,y)2 + image_sin(x,y)2)

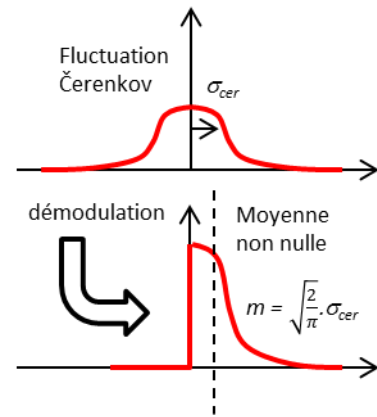
```

Lors de l'implantation de DosiMap, Véronique Collomb-Patton a utilisé une démodulation par transformée de Hilbert qui présente une quasi insensibilité aux variations de fréquences spatiales que produit l'objectif à travers ses déformations, ceci sur un masque en bandes diagonales. Ce qui n'était pas le cas de la démodulation en quadrature présentée ici.

³⁰ Ces images ont été produites dans l'une des premières versions du DosiMap pour laquelle la lumière Čerenkov se trouvait globalement « sous » la scintillation. Nous avons vu que l'usage du miroir interne a modifié singulièrement cet aspect !

On doit se poser ici une question intéressante qui va avoir des conséquences importantes : où se situe le bruit quantique de la lumière Čerenkov ? Spatialement, il est corrélé à l'image Čerenkov, mais, s'agissant d'un bruit blanc (les fluctuations sur chaque pixel sont décorrélées les unes des autres), son extension fréquentielle couvre toute la transformée de Fourier. Cela signifie fondamentalement qu'on a certes fait disparaître l'image Čerenkov sous-jacente à la modulation, mais qu'on a laissé sous cette dernière une grande partie du bruit de la première...

La réponse à cette question en amène immédiatement une autre : que se passe-t-il lorsqu'on démodule et redresse un bruit (gaussien par exemple) d'écart-type donné et de moyenne nulle (le bruit Čerenkov sous l'image de modulation) ? On comprend ici qu'on va générer un signal dont la valeur moyenne n'est plus nulle mais correspond sensiblement à moyenne de la demi-gaussienne obtenue par redressement comme cela est illustré Fig. A2.4. La conséquence est immédiate, même en filtrant passe-bas, on va générer une erreur de dose qui est précisément localisée sous l'image Čerenkov et qui n'a rien à voir avec la scintillation... D'où l'étape suivante qui était peut-être un peu obscure jusqu'à présent.



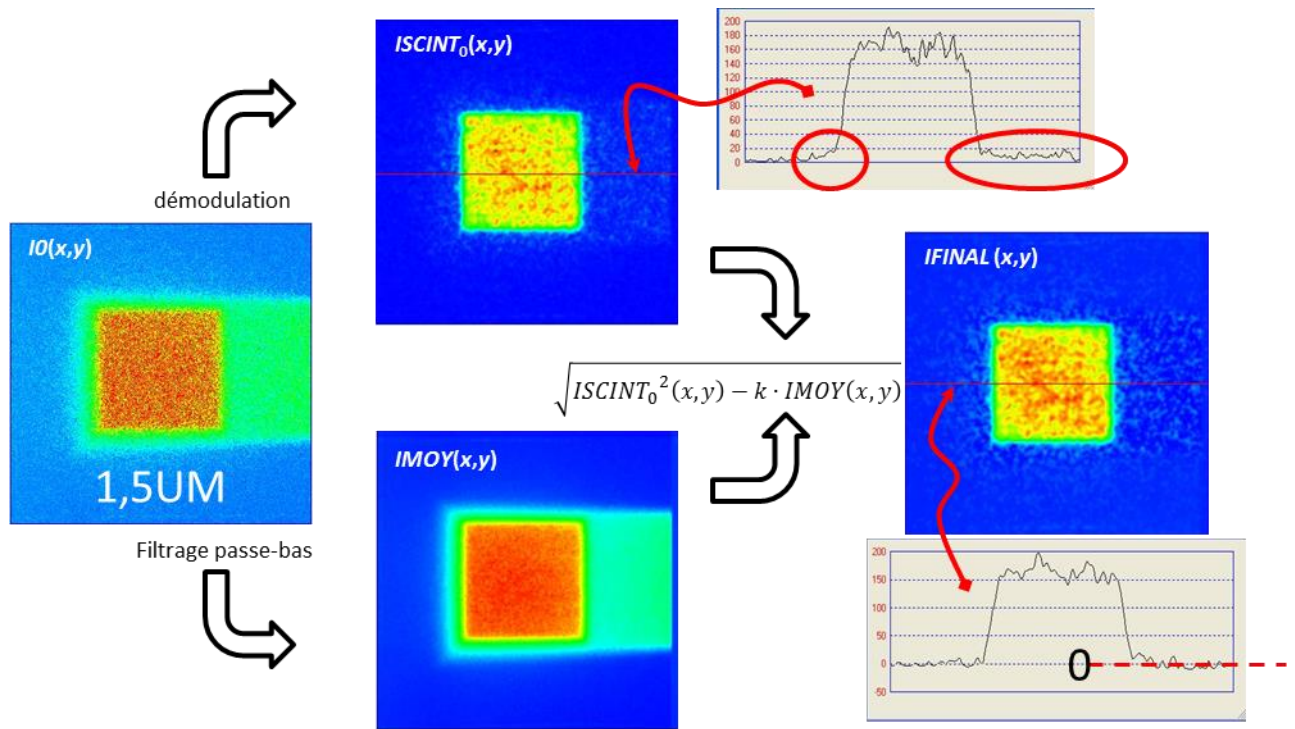
[Fig A2.4] le redressement d'un bruit gaussien produit un niveau moyen non nul

III- Correction du redressement

Ce qui est vrai pour le rayonnement Čerenkov l'est également pour la scintillation. L'opération de redressement induit une erreur proportionnelle aux fluctuations du signal sur la bande passante du démodulateur. Il nous faut donc estimer ces fluctuations. Celles-ci sont principalement liées au comportement poissonien de la quantité de lumière mesurée. Une façon d'estimer l'écart-type consiste simplement à mesurer la valeur moyenne du signal et en prendre la racine.

Il faut donc produire une image contenant la scintillation non modulée et la lumière Čerenkov, ce qui n'est pas possible. Nous avons approché celle-ci en filtrant passe-bas (opération nommée *LPF* plus loin) l'image originale sur la fréquence spatiale du damier pour obtenir l'image $IMOY(x,y)$. La correction à apporter à l'image démodulée est proportionnelle aux fluctuations de la lumière acquise, donc à $\sqrt{IMOY(x,y)}$ et il suffit de suivre le flot suivant pour produire l'image $IFINAL(x,y)$ exempte d'erreurs comme cela est représenté Fig. A2.5 sur un segment de 1,5UM ($\approx 15\text{mGy}$) :

$$\begin{aligned} LPF (IO(x,y)) &\rightarrow IMOY(x,y) \\ IFINAL(x,y) &= ISCINT0(x,y) + k.\sqrt{IMOY(x,y)} \end{aligned}$$



[Fig A2.5] correction de l'erreur produite par l'opération de redressement

La correction agit comme il se doit en ramenant le niveau moyen (clairement visible à gauche et surtout à droite de l'image $ISCINT_0(x,y)$) à zéro. Les fluctuations restent globalement inchangées, mais il n'y a plus d'erreur spatiale.

La valeur exacte du coefficient k est un peu plus complexe que suggéré plus haut. En effet, en premier lieu, les bandes passantes des différentes images ne sont pas les mêmes, ensuite, il dépend de la sensibilité de la caméra. Pour toutes ces raisons, ce coefficient est « calibré d'usine », une fois pour toutes.

Dans l'exemple de la section de la figure A2.5, la coupe est obtenue avec une sensibilité de $0,033 \text{ photoélectrons.bin}^{-1}$ (soit un gain de 30). Par conséquent, la modulation (la dose) correspond à une centaine de photoélectron et se retrouve sur un fond moyen 220 photoélectron. Ce fond produit donc un décalage continu de $\sqrt{220} \cdot \sqrt{2/\pi} = 15$ photoélectron, soit près de 15% d'erreur si nous n'avions pas apporté la correction.

IV- Filtrage passe-bas

La démodulation produit une image large bande (elle contient typiquement trois harmoniques de la fréquence de modulation, cf. Fig. A2.2). Il faut bien distinguer ici la modulation analogique d'un

signal analogique (comme la modulation d'amplitude en radio, par exemple) de la modulation optique binaire du signal analogique de distribution de dose. Dans le premier cas, l'arche négative du signal contient autant d'information que l'arche positive. Dans notre cas, la partie masquée ne contient strictement aucune information. Il convient donc de filtrer passe-bas l'image démodulée, au minimum sur la période du motif de modulation.

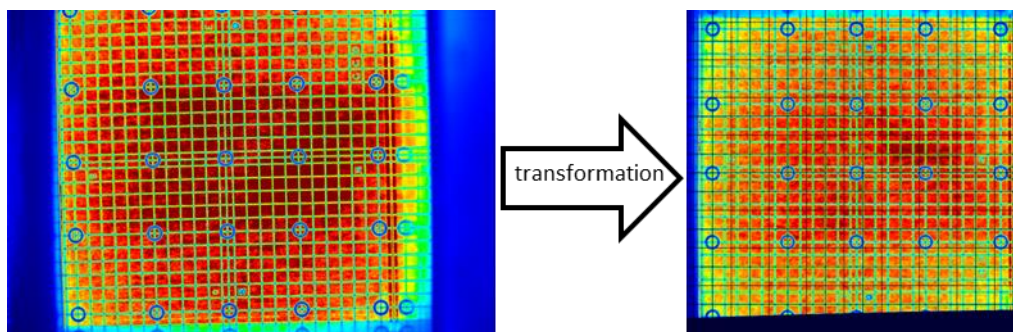
V- Correction spatiale de l'image

Cette étape vise un objectif simple : transposer l'image qui est dans le repère de la rétine de la caméra CCD, vers le repère mécanique sérigraphié sur le DosiMap et qui sert à son utilisateur pour le positionner en faisceau (des bandes croisées qu'il faut aligner sur les simulations laser de la salle à l'isocentre, par exemple). On en profite également pour corriger les imperfections de l'optique produisant des déformations.

Pour réaliser cela, il suffit, avant assemblage du scintillateur sur le cube, de mettre en lieu et place du premier une mire graduée tous les centimètres dont on fait l'image. On fixe sur l'image de cette mire les points de contrôle dont on connaît maintenant simultanément la position dans le repère du DosiMap et de la caméra. Enfin, on calcule par une méthode de moindres carrés, le jeu de coefficients donnant la transformation désirée. Le polynôme présenté ci-dessous permet de corriger tous les défauts que nous avons rencontrés (désalignement, rotation et déformations de l'optique).

$$\begin{aligned} x_{dest} &= a_0 + a_1 \cdot x + a_2 \cdot y + a_3 \cdot x^2 + a_4 \cdot y^2 + a_5 \cdot x \cdot y + a_6 \cdot x^3 + a_7 \cdot y^3 + a_8 \cdot x^2 \cdot y + a_9 \cdot x \cdot y^2 \\ y_{dest} &= b_0 + b_1 \cdot x + b_2 \cdot y + b_3 \cdot x^2 + b_4 \cdot y^2 + b_5 \cdot x \cdot y + b_6 \cdot x^3 + b_7 \cdot y^3 + b_8 \cdot x^2 \cdot y + b_9 \cdot x \cdot y^2 \end{aligned} \quad (A2.1)$$

Enfin, pour conserver au mieux la signification statistique du nombre de photons, j'ai développé un algorithme de « rééchantillonnage conservatif » qui, une fois calculé (par la transformation ci-dessus) la destination des pixels sur le quadrillage final, affecte à chaque pixel de destination la fraction de lumière correspondant aux surfaces en commun des différents maillages (Fig. A2.6). Cette opération est de loin la plus longue et n'est appliquée qu'aux images finales.



[Fig A2.6] correction des déformations spatiales du système d'imagerie

VI- Application de la calibration

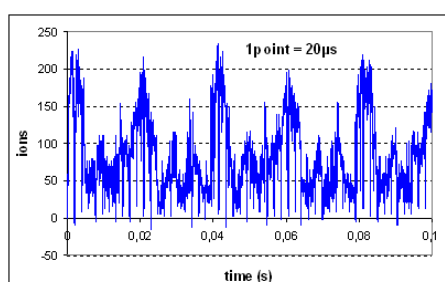
A cette étape nous disposons d'une image, $I_{DosiMap}(x,y)$, que l'on peut géométriquement référencer par rapport à la pièce et dont l'intensité lumineuse en chaque point, est proportionnelle à la distribution de dose $D(x,y)$ dans le plan scintillant et à un coefficient $syst(x,y)$ représentant l'incidence spatiale de toutes les opérations décrites sur la mesure de dose.

$$I_{DosiMap}(x, y) = D(x, y) \cdot syst(x, y) \quad (A2.2)$$

Il reste à identifier la fonction $syst$ pour parachever le travail et pouvoir remonter à la dose. C'est l'objet de la calibration qui est décrite dans le corpus.

Annexe III : Une petite analyse du faisceau de GANIL

L'un des aspects les plus spectaculaires du GANIL réside dans sa structure faisceau dont je reprends, Fig. A3.1, l'acquisition sur une durée de 100ms³¹.



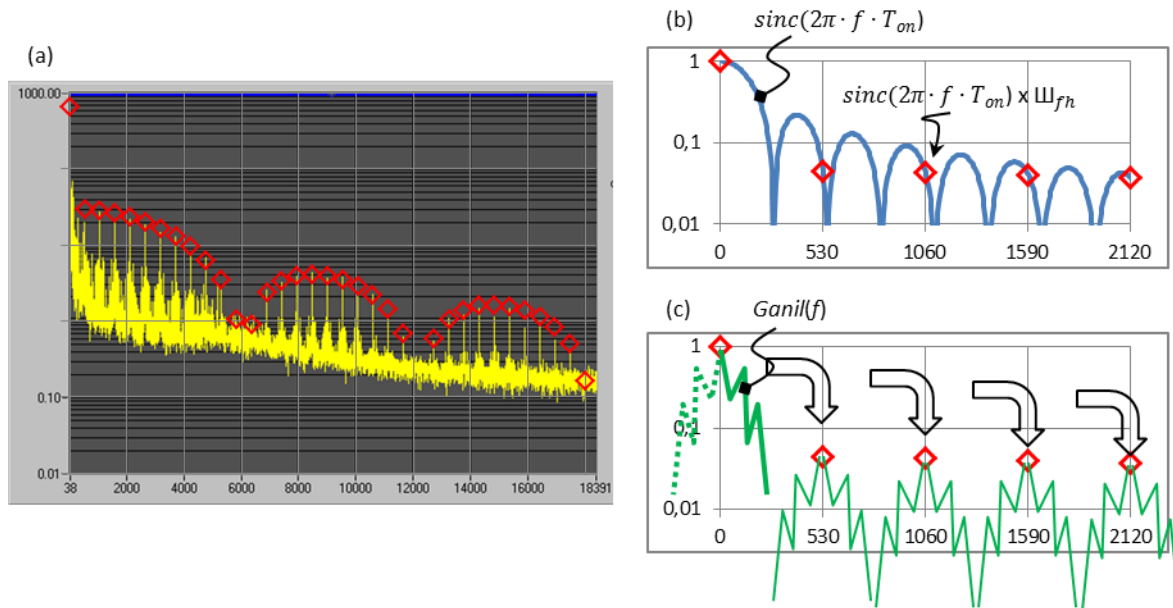
[Fig A3.1] intensité faisceau sur des pas de temps de 20µs

En effectuant une analyse harmonique de ce signal, nous allons voir que GANIL présente parfois une structure temporelle chaotique, et généralement une structure périodique. Nous explorerons enfin les conséquences de ces structures particulières sur la cartographie de dose d'irradiations en faisceaux balayés.

I- L'équation de la machine

Nous allons à présent tenter d'établir « l'équation de la machine » pour en extraire quelques conséquences. Pour cela, on peut commencer par tracer le spectre du signal mesuré par la chambre d'ionisation pendant approximativement trois secondes. On obtient, par exemple la figure A3.2.

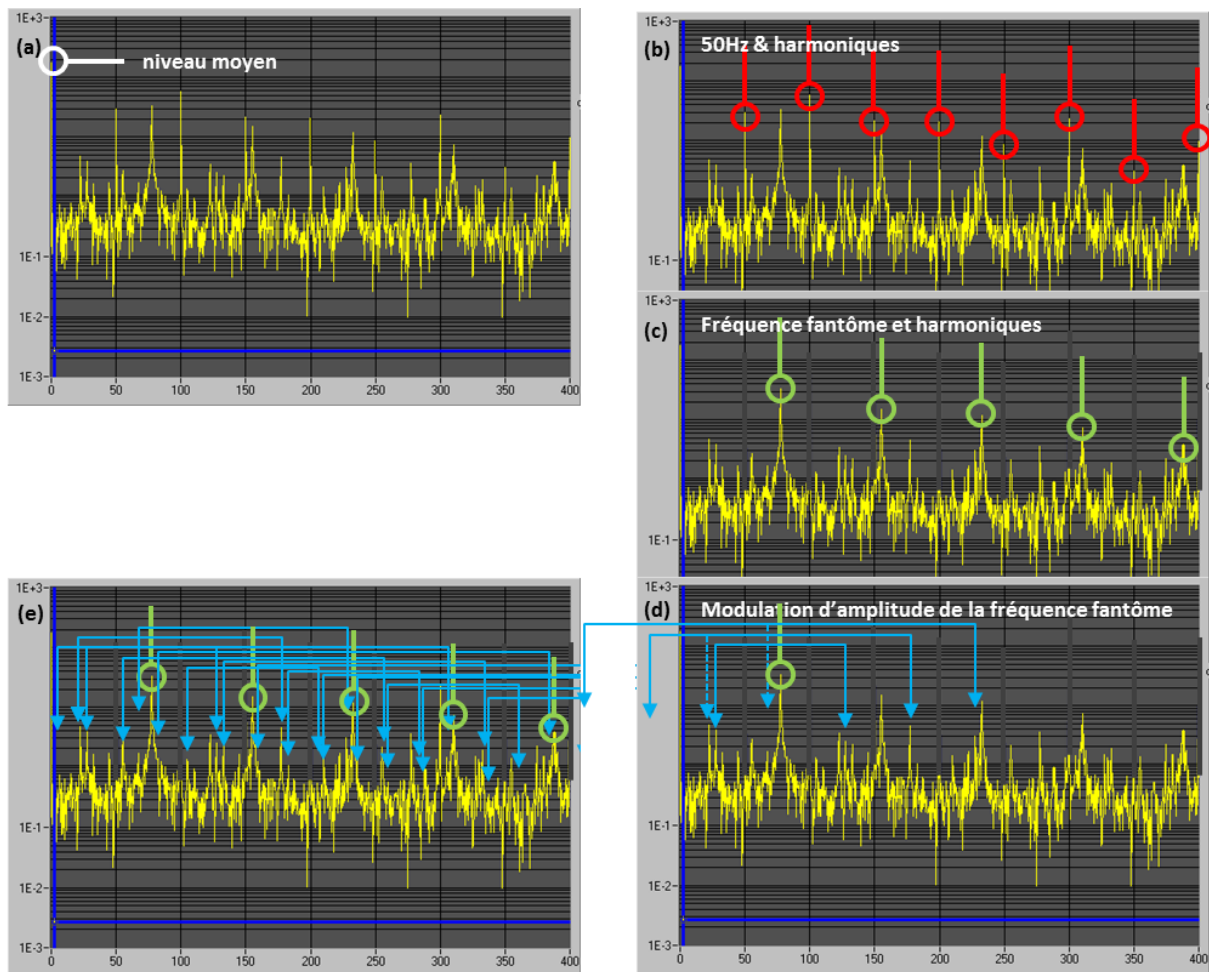
³¹ Il s'agit ici de l'un des pires cas qu'il nous ait été donné d'observer, il faut bien en convenir. Ceci étant, il n'est pas si rare que ça !



[Fig A3.2] Densité spectrale du signal (a) dont l'origine est la fonction faisceau *ganil* (c) convoluée par le produit de la fonction de hachage (b)

Mis à part ce qu'il se passe autour des fréquences nulles, il s'agit essentiellement d'un spectre de raies. Cela est le fait du hacheur. Celui-ci consiste à laisser passer le faisceau $Ganil(t)$ pendant un créneau de durée T_{on} (dont le spectre est un $\text{sinc}(2\pi \cdot f \cdot T_{on})$, reproduit à fréquence $f_h=530\text{Hz}$ (dont le spectre est un peigne de Dirac, $\text{III}(t)$). Le spectre de la fonction hacheur est donc le produit simple du sinus cardinal et du peigne (Fig. A3.2.b).

Le faisceau étant « multiplié » par le hacheur, son spectre se trouve convolué par le spectre du hacheur (Fig. A3.2.c) pour finalement donner ce que l'on observe en (a). La partie réellement intéressante du spectre, celle où on pourra identifier la fonction $Ganil(f)$, est donc globalement située entre 0Hz et le fondamental du hacheur, soit 530Hz, comme le montre la figure A3.3.a.



[Fig A3.3] identification des modes du faisceau

Ce spectre est constitué...

- d'un niveau continu, C .
- d'un signal à 50Hz, $S_{50}(t)$. Il est relativement stable, au moins sur plusieurs dizaines de secondes et produit un spectre de raies fines en rouge (que j'ai effacées sur les graphes suivants).
- D'un signal que j'ai appelé « fantôme », ici à 77,5Hz, $S_f(t)$. Ce signal se caractérise par son agilité fréquentielle. Sa fréquence fondamentale évolue au cours du temps. C'est en définitive ce signal qui conduit aux difficultés que nous évoquons. Quand le faisceau est « stable » (nous verrons plus loin ce qu'il faut entendre par ce mot), le signal fantôme est présent, mais il est accroché sur l'un ou l'autre des harmoniques du 50Hz.
- Pour compliquer encore le tableau, ce signal fantôme est modulé en amplitude par un signal à 50Hz, $m_{50}(t)$ que l'on retrouve, centré sur la fréquence du signal fantôme et qui se retrouve répliqué à -150, -100, -50, +50, +100 et +150Hz de ce signal (flèches cyan). Les flèches pointillées correspondent à la contribution au repliement spectral des fréquences négatives.
- Bien entendu, cette modulation affecte tous les harmoniques du signal fantôme. Une fois identifiées ces contributions, il reste peu de pics n'ayant pas trouvé d'explication rationnelle. Le reste du spectre est constitué des fluctuations poissonniennes du faisceau.

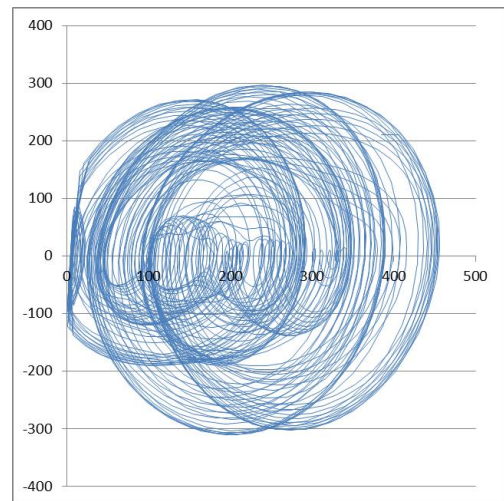
On peut donc écrire l'équation du faisceau de Ganil :

$$Ganil(t) = C + S_{50}(t) + S_f(t) \cdot (1 + m_{50}(t)) \quad (A3.1)$$

Examinons à présent les conséquences de cette construction.

II- Un peu de poésie

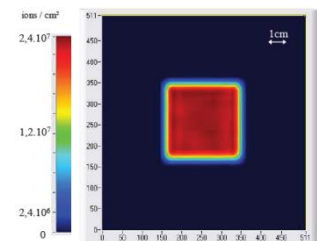
On peut, représenter la variation du débit de dose par rapport à l'intensité du faisceau. Il s'agit là d'une représentation dans l'espace des phases du faisceau. Sur l'exemple évoqué ci-dessus, nous obtiendrions la figure A3.4. Cette figure ressemble aux magnifiques attracteurs étranges que l'on trouve dans l'analyse des systèmes chaotiques. Les attracteurs étranges sont des orbites (dans l'espace de phases par exemple, mais pas forcément) vers lesquelles peut converger le système (ce sont les traits les plus foncés de la figure A3.4). Ceci étant, et c'est là la caractéristique du chaos, la densité de trajectoires autour de ces orbites est telle que la connaissance d'un point de la courbe ne permet pas de prédire son évolution.



[Fig A3.4] une seconde de faisceau dans l'espace des phases (X débit, Y variation du débit)

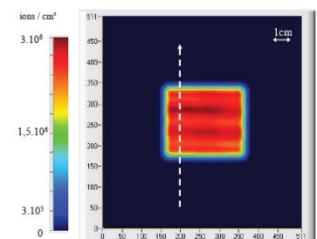
Ceci correspond très précisément à la situation du GANIL.

Dans le meilleur des cas (qui constitue quand même la généralité, en pratique), le débit de dose est constitué d'un motif complexe et long (plusieurs centaines de milli secondes). On constate que la fréquence fantôme, dans ces situations, est précisément accrochée au 50Hz ou l'un de ses harmoniques. L'homogénéisation du motif d'irradiation observé sous faisceau balayé n'est que question de temps d'irradiation et est généralement atteinte au bout de quelques dizaines de secondes.



[Fig A3.5] bien !

Parfois, la fréquence fantôme est libérée et évolue lentement à son gré. Le faisceau est alors parfaitement chaotique. On peut alors être parfaitement certain que pour un nombre d'essais donnés, une bonne quantité d'irradiations se produira avec la fréquence fantôme accrochée au balayage lent et produira des bandes clairement visibles sur la carte de dose. Dans certaines conditions, les bandes, de plus de 15% pic à pic perdurent même sur des irradiations de plusieurs minutes !



[Fig A3.6] pas bien !

III- Un peu de poésie-suite

Nous avons vu que le faisceau de GANIL était parfois chaotique, mais généralement (à peu près) déterministe avec une période de 50Hz. Dans tous les cas, cela correspond à des situations de contrôle délicat, comme nous allons le voir.

Supposons, pour simplifier le problème, que le faisceau est périodique et sinusoïdal. Cela se traduit par une intensité instantanée $i(t)$ facilement exprimable :

$$i(t) = k \cdot (1 + \cos(2\pi \cdot f \cdot t)) \quad (\text{A3.2})$$

f , fréquence fondamentale du balayage, typ. 50Hz

Dont l'instant des maxima vaut

$$f \cdot t = n \quad (\text{A3.3})$$

n , nombre entier

Supposons également que le balayage soit en dent de scie de durée θ (et non triangulaire qui représente un cas un peu plus compliqué à écrire) :

$$y(t) = \alpha \cdot (t \bmod \theta) \quad (\text{A3.4})$$

θ , la périodicité du balayage dent de scie, typ. 0,166s

α , l'amplitude du balayage en cm, typ. 5cm

La position des maxima s'écrit alors :

$$y_{\max} = \frac{\alpha}{f} \cdot (n \bmod f \cdot \theta) \quad (\text{A3.5})$$

Le nombre de bandes apparaissant lors d'un balayage vaut alors :

$$N_{\text{bandes}} = \text{ent}(f \cdot \theta) \quad (\text{A3.6})$$

Et la phase du motif lors du prochain passage :

$$\Phi = 2\pi \cdot \text{frac}(f \cdot \theta) \quad (\text{A3.7})$$

Les fonctions « ent » et « frac » correspondant respectivement à la partie entière et à la partie fractionnaire d'un nombre réel.

Compte tenu des valeurs numériques évoquées, le nombre de bandes apparaissant sur un balayage est de l'ordre de 8 et chaque passage est opéré avec un déphasage de 108° par rapport au précédent.

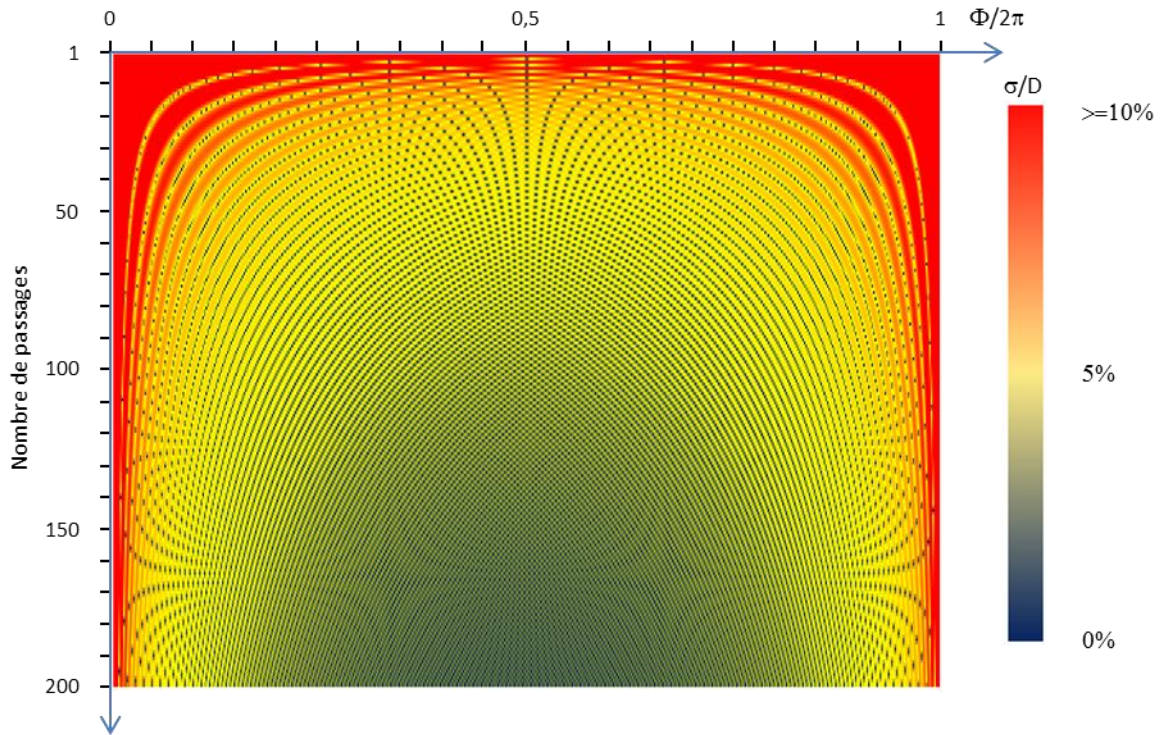
Si on appelle ν la fréquence spatiale créée par le balayage du motif temporel (à 50Hz), alors, la dose en un point pour P passages s'écrit :

$$D(x) = k \cdot \sum_{p=1}^P (1 + \cos(2\pi \cdot \nu \cdot x + \Phi \cdot p)) \quad (\text{A3.8})$$

La dose moyenne \bar{D} croit linéairement avec le nombre de passages. L'incertitude, σ , peut être évaluée en calculant la valeur efficace de l'expression ci-dessus sur la période d'un motif spatial :

$$\sigma = k \cdot \sqrt{\frac{1}{2\pi} \cdot \int_0^{2\pi} \left[\sum_{p=1}^P \cos(2\pi \cdot \gamma + \Phi \cdot p) \right]^2 d\gamma} = \frac{k}{\sqrt{2}} \cdot \left| \frac{\sin\left(\frac{\Phi \cdot P}{2}\right)}{\sin\left(\frac{\Phi}{2}\right)} \right| \quad (\text{A3.9})$$

La figure A3.7 représente l'incertitude relative (σ/D) d'une carte au bout de P passages, en fonction de la phase de bouclage.



[Fig A3.7] évolution de l'incertitude relative en fonction du nombre de passages et de la phase de bouclage entre passages

On constate

1. Que l'incertitude relative diminue globalement avec le nombre de passages.
2. Qu'il reste toujours, sur les bords, des bandes d'incertitude importante qui ne diminuent jamais avec la durée d'irradiation. Ce sont les conditions d'accrochage où le balayage est synchronisé avec le faisceau. La largeur de la bande à 5% (du jaune au rouge), au bout de 200 passages (typ. 30s), est quand même de l'ordre de 20% des réalisations de phase possibles.

En pratique, il reste difficile de générer une distribution uniforme à partir d'un faisceau stable d'intensité périodique, mais lorsque des motifs persistent sur des durées d'irradiation longues, il suffit

probablement de changer très légèrement la fréquence de balayage (de façon à modifier la partie fractionnaire qui régit la phase) pour obtenir des conditions raisonnables.

Lorsque le faisceau est en « mode chaotique » (fréquence fantôme variable), il paraît vraisemblable que certaines irradiations (approximativement 20%) se produisent avec des conditions d'accrochage vérifiées entre le balayage et la fréquence fantôme et conduisent à l'apparition de bandes persistantes.

Bibliographie

- Goetein-2010** Michael Goitein, "*Trials and tribulations in charged particle radiotherapy*", Radiother Oncol. 2010; 95:23-31
- Barendsen-1968** Barendsen, G.W., "*Responses of cultured cells, tumours, and normal tissues to radiations of different linear energy transfer.*", pp 293-356 of Current Topics in Radiation Research. Vol. IV. Ebert, Michael Howard, Alma (eds.). New York, John Wiley and Sons, Inc., 1968
- Beddar-1992a** Beddar AS, Mackie TR, Attix FH., "*Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: I. Physical characteristics and theoretical consideration.*", Phys Med Biol. 1992 Oct;37(10):1883-900.
- Beddar-1992b** Beddar AS, Mackie TR, Attix FH., "*Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: II. Properties and measurements.*", Phys Med Biol. 1992 Oct;37(10):1883-900.
- Bortfeld-1997** Bortfeld T., "*An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams.*", Med Phys. 1997 Dec;24(12):2024-33.
- Daşu-2007** Daşu A, Toma-Daşu I., "*What is the clinically relevant relative biologic effectiveness? A warning for fractionated treatments with high linear energy transfer radiation.*", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1;70(3):867-74.
- Elsässer-2008** Elsässer T, Krämer M, Scholz M., "*Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo.*", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jul 1;71(3):866-72.
- Emami-1991** Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M., "*Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.*", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):109-22.
- Fernet-2000** Fernet M, Ponette V, Deniaud-Alexandre E, Ménissier-De Murcia J, De Murcia G, Giocanti N, Megnin-Chanet F, Favaudon V., "*Poly(ADP-ribose) polymerase, a major determinant of early cell response to ionizing radiation.*", Int J Radiat Biol. 2000 Dec;76(12):1621-9.
- Fertil-1981** Fertil B, Malaise EP., "*Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy.*", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981 May;7(5):621-9.
- Gueulette-2005** Gueulette J, Blattmann H, Pedroni E, Coray A, De Coster BM, Mahy P, Wambersie A, Goitein G., "*Relative biologic effectiveness determination in mouse intestine for scanning proton beam at Paul Scherrer Institute, Switzerland. Influence of motion.*", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 1;62(3):838-45.
- Hong-1996** Linda Hong, Michael Goitein, Marta Bucciolini, Robert Comiskey, Bernard Gottschalk, Skip Rosenthal, Chris Serago and Marcia Urie, "*A pencil beam algorithm for proton dose calculations*", 1996 Phys. Med. Biol. 41 1305.

- ICRU-85** "Fundamental quantities and units for ionizing radiations", Journal of the ICRU Vol 11 No 1 (2011) Report 85, Oxford University Press
- Kanterimis-2011** Kantemiris I, Karaikos P, Papagiannis P, Angelopoulos A., "Dose and dose averaged LET comparison of ^1H , ^4He , ^6Li , ^8Be , ^{10}B , ^{12}C , ^{14}N , and ^{16}O ion beams forming a spread-out Bragg peak.", Med Phys. 2011 Dec;38(12):6585-91.
- Karger-2006** Christian P. Karger, "Biological Models in Treatment Planning", in "New Technologies in Radiation Oncology", Medical Radiology, 2006, Part 3, 221-235
- Kase-2008** Kase Y, Kanai T, Matsufuji N, Furusawa Y, Elsässer T, Scholz M., "Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation.", Phys Med Biol. 2008 Jan 7;53(1):37-59
- Kempe-2010** Kempe J, Brahme A., "Analytical theory for the fluence, planar fluence, energy fluence, planar energy fluence and absorbed dose of primary particles and their fragments in broad therapeutic light ion beams.", Phys Med. 2010 Jan;26(1):6-16.
- Krämer-2006** M Krämer and M Scholz, "Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy", Phys. Med. Biol. 51 (2006): 1959-1970
- Kulik-2002** C. Kulik a , J. Mazurier b , E. Lartigau , "Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie : aspects méthodologiques, physiques et biologiques ", Cancer/Radiother 6 (2002) Suppl 1 : 155s-165s
- Lambin-1993** Lambin P, Marples B, Fertil B, Malaise EP, Joiner MC., "Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses.", Int J Radiat Biol. 1993 May;63(5):639-50.
- Le Péchoux-1997** Le Péchoux C., Deniaud-Alexandre E., Ponette V., Giocanti N., Favaudon V., "Réponse cellulaire précoce à l'irradiation", Cancer/Radioter. 1997;1;494-8
- Malaise-1986** Malaise EP, Fertil B, Chavaudra N, Guichard M., "Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological types: comparison of in vitro to in vivo data.", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986 Apr;12(4):617-24.
- Matsuura-2010** Matsuura T, Egashira Y, Nishio T, Matsumoto Y, Wada M, Koike S, Furusawa Y, Kohno R, Nishioka S, Kameoka S, Tsuchihara K, Kawashima M, Ogino T., "Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau.", Med Phys. 2010 Oct;37(10):5376-81.
- Perec-1980** Perec.G, "Experimental demonstration of the tomatotopic organization in the soprano (cantatrix sopranica L.)", Journal International de Médecine, 103, 33-45 (1980)
- Schlamp-2011** Schlamp I, Karger CP, Jäkel O, Scholz M, Didinger B, Nikoghosyan A, Hoess A, Krämer M, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D., "Temporal lobe reactions after radiotherapy with carbon ions: incidence and estimation of the relative biological effectiveness by the local effect model.", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 1;80(3):815-23.
- Scholz-2006** Scholz, Michael; Elsässer, Thilo, "Biophysical models in ion beam radiotherapy", Advances in Space Research, Volume 40, Issue 9, p. 1381-1391.

Suit-2008 Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, Loeffler J, Clasie B, Safai S, Paganetti H., " *Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No.*", Radiother Oncol. 2008 Feb;86(2):148-53.

Szymanowski-2001 Szymanowski H, Mazal A, Nauraye C, Biensan S, Ferrand R, Murillo MC, Caneva S, Gaboriaud G, Rosenwald JC., " *Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm.*", Med Phys. 2001 Jun;28(6):975-87.

Tubiana-2008 Maurice Tubiana, Dietrich Averbeck, Michel Bourguignon, Jean Bourhis, et al., " *Radiobiologie, radiothérapie et radioprotection, bases fondamentales*", Editions Hermann (3 juin 2008), ISBN-10: 2705665307, ISBN-13: 978-2705665302

Wang-2006 Chris Wang CK, Zhang X., " *A nanodosimetry-based linear-quadratic model of cell survival for mixed-LET radiations.*", Phys Med Biol. 2006 Dec 7;51(23):6087-98

Zaider-1980 M. Zaider and H. H. Rossi, " *The Synergistic Effects of Different Radiations.*", Radiation Research: September 1980, Vol. 83, No. 3, pp. 732-739.